Lane Medical Library

Ein experimenteller Beitrag

zur

Kenntniss der Einwirkung des Atropins auf die Respiration.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Edward Orłowski

Ordinator der therapeut. Fakultätsklinik an der K. Universität zu Warschau.

Ordentliche Opponenten:

Priv.-Doc. Dr. Fr. Krüger. — Prof. Dr. H. Unverricht. — Prof. Dr. C. Dehio.

Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1891.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.
Referent: Professor Dr. H. Unverricht.
Dorpat, den 7. December 1891.
Nr. 667. Decan: Dragendorff.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. H. Unverricht sowohl für das Thema, wie auch für die liebenswürdige vielfache Unterstützung mit Rath und That, an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank ausdrücken zu können.

Ich ergreife hier die Gelegenheit, meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrath Professor Dr. D. Lambl, Direktor der therapeutischen Fakultätsklinik an der Warschauer Universität, für die mir zu Theil gewordene klinische Ausbildung meinen tief empfundenen Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154018_0161

Meinen theueren Freunden

Leon Niemyski

und

Konstanty Prószyński

gewidmet.

Meinen theueren Freunden

Leon Niemyski

und

Konstanty Prószyński

gewidmet.

I. Einleitung.

„Crescunt disciplinae lente tardeque; per varios errores sero pervenitur ad veritatem. — Omnia praeparata esse debent diurno et assiduo labore ad introitum veritatis novae. — Jam illa certo temporis momento divina quadam necessitate coacta emerget."

(C. G. J. Jacobi).

Der Gedankengang, welcher Herrn Prof. Unverricht veranlasste, das in vorliegender Arbeit behandelte Thema mir vorzuschlagen, ist zurückzuführen auf seine experimentellen Studien an der Hirnrinde des Hundes, welche er zur Erforschung des epileptischen Anfalls unternahm[65]). — Hierbei fiel es ihm auf, dass die meisten Narcotica die Erregbarkeit der motorischen Rindengebiete herabsetzen, während dies bei Morphium nicht der Fall war. — Er schloss daraus, dass dieses kein geeignetes Mittel zur Besänftigung von Krämpfen sein könne, und fand diese Annahme auch durch weitere klinische Beobachtungen bestätigt. — Dementsprechend konnte aber auch das Morphium in Bezug auf das Grosshirn nicht in dem Sinne antagonistisch wirken, wie es von einzelnen Pharmakologen gegenüber dem Atropin behauptet wird, von welchem Unverricht die Ueberzeugung gewonnen, dass es die Erregbarkeit der Hirnrinde soweit steigert, dass nach seiner Einverleibung viel leichter Rindenkrämpfe zu Stande kommen.

Waren so schon Zweifel entstanden, dass Atropin und Morphium in ihrer Wirkung auf ein so wichtiges Organ, wie das Grosshirn, einen therapeutisch verwerthbaren Antagonismus besitzen, so lehrten spätere Erfahrungen, dass auch der

Athmungsapparat von diesen beiden Mitteln nicht unter allen Umständen im antagonistischen Sinne beeinflusst wird, sondern dass häufig die Wirkung des einen Mittels in demselben Sinne ausfällt, wie die des anderen.

Einen eclatanten Fall derart hat Unverricht[62]) kurz mitgetheilt, in welchem es sich um einen Kranken handelte, der nach Morphiuminjectionen typisches Cheyne-Stokes'sches Athmen bekam. — Wenn das Atropin antagonistisch gegen das Morphium wirkt, so schloss er, musste das durch Morphium erzeugte Cheyne-Stokes'sches Athmen verschwinden, oder bei gleichzeitiger Injection beider Mittel nicht auftreten.

Trotzdem zeigte sich, dass nicht nur nach Atropin das durch Morphin erzeugte Cheyne-Stokes'sche Athmen stärker wurde, sondern dass es allein ganz ebenso wie Morphin im Stande war, diesen Athemtypus hervorzurufen.

Auch in einem zweiten erst unlängst in einer wissenschaftlichen Sitzung der medicinischen Fakultät demonstrirten Falle von Cheyne-Stokes'schem Athmen[64]), der manches abweichende von dem ersten darbot, zeigte sich doch, dass die Wirkung der vermeintlichen Antagonisten in Bezug auf den Athmungsapparat gleich ausfiel.

Diese der herrschenden Lehre so widersprechenden Erfahrungen mussten den Wunsch nahe legen, die Wirkung des Atropins auf die Athmung einer erneuten Prüfung zu unterziehen, und ich ging deshalb gern auf den Vorschlag des Herrn Prof. Unverricht, diese Frage in Angriff zu nehmen, ein. — Dabei gab man sich der Hoffnung hin, neue Aufschlüsse über das antidotäre Varhalten der beiden Gifte zu erhalten.

Die erlangten Resultate scheinen mir ein sprechender Beweis zu sein, wie nöthig eine solche Nachprüfung war.

Wenn man sein Augenmerk nur flüchtig auf die reiche diesbezügliche Litteratur richtet, sö könnte man fast vermuthen, dass das vorgeschlagene Thema bereits zu einem definitiven einwandsfreien Abschlusse gebracht worden sei. — Ein näherer Einblick zeigt jedoch, dass dies nicht der Fall ist; man gewinnt im Gegentheil die Ueberzeugung, dass die anfänglich aus

der Praxis, später aber auch aus Thierexperimenten deducirte Anschauung über das Bestehen eines Antagonismus zwischen Atropin und Morphin, der von einigen Pharmakologen sogar zu einem schulmässigen Dogma erhoben worden ist, durchaus noch der sicheren Begründung entbehrt.

Ich mache nur auf die lebhafte Discussion, die während der letzten Dezennien zwischen Binz [6, 7, 8]) und Heubach [29]) einerseits, Knapstein [38]) und Lenhartz [43, 44]) andererseits stattfand.

Wenn wir weiter aus der toxicologischen Litteratur [10, 28, 31, 32, 33, 35, 37, 40, 50, 60]) ersehen, wie grosse Dimensionen die Vergiftungen mit dem einen oder dem anderen der beiden Alcaloide erreichen; wenn wir uns dann vergegenwärtigen, dass jeder practische Arzt allezeit in die Lage gerathen kann, wie ich solches aus eigener Erfahrung weiss [51]), gegenüber einer schweren Vergiftung mit einem der beiden Alcaloide seine theoretischen Ansichten über ihren Antagonismus in die That zu übersetzen, so wird man mir ohne Zweifel zugeben müssen, von wie hoher practischer Bedeutung die Entscheidung der eben aufgeworfenen Frage ist!

II. Historisches.

Bereits lange, bevor man noch das wirksame, uns hier interessirende Agens aus dem Pflanzenreiche mittelst einer präcisen chemischen Analyse zu isoliren verstand, benutzte man die Pflanze selber schon im XVI. Jh. in Venedig zuerst ihrer kosmetischen Zwecke wegen [8]). Die Vergiftungen mit derselben waren seit langer Zeit schon wohl bekannt und wurde ihr Einfluss auf das Gehirn von mehreren Autoren als eine der ersten und frappantesten Erscheinungen übereinstimmend beschrieben: „Baccae ipsae devoratae sumentes dementant et in furorem agunt, adeo ut demoniaci facti videantur“ (Matthiolus p. 1073 cit. nach [8]), oder „primum coepit furiose agere“ (Joh. Weier cit. nach [8]).

Therapeutisch fand die Pflanze zu dieser entfernten Zeit noch keine Verwendung, obgleich die Belladonna schon von Prosper Alpin und Lebel (1570), Horstius und Faber (1677), Boucher zu Lille (1766) und endlich von Lippi (1810) als Antagonist des Opiums anempfohlen wurde [15]). — Den Arbeiten von Geiger und Hesse im Jahre 1833 [20]), und den noch früheren vom Apotheker Mein (1831) [47]) verdankt die Wissenschaft die ersten Darstellungsmethoden des reinen Atropins aus dem Kraut und den Wurzeln der Mutterpflanze. — Erst im J. 1847 begegnen wir den Angaben von Schneller und Flechner [58]), die ihrem Studium über die Wirkungsart des Atropins auf den Menschen einen wissenschaftlichen Boden zu verleihen strebten. — Sie veröffentlichten in ihren „Beiträgen zur Physiologie der Arzneiwir-

kungen“ die Resultate von Experimenten, die von 16 Wiener Aerzten an sich selbst, freilich nur mit einer Reihe von Extracten und Tincturen, gegenseitig angestellt wurden. — Ich übergehe die Schilderung des Intoxicationsbildes und will bemerken, dass darin der Wirkung auf die Respiration noch keine Erwähnung gethan ist.

Es erschienen in der Folge die Arbeiten von Wertheim[5]) und Lusanna[46]), die zur wissenschaftlichen Förderung der Frage nichts wesentliches beitrugen, indem letzterer sich mit der Beschreibung der von früheren Aerzten angegebenen Intoxicationssymptome beschäftigte, der erstere aber nur auf die Häufigkeit des Herzschlages seine Beobachtungen beschränkte. Eine grössere Bedeutung besitzen schon die Arbeiten Schroff's[57]) und seiner Schüler Fröhlich und Lichtenfels. — Der Einfluss des Atropins auf Puls, Temperatur und Pupillenweite in ihrer Abhängigkeit von der Grösse der Gaben wurde von beiden letzteren am eignen Körper studirt. — Aus Versuchen, die sie auch an mehreren Kaninchen unternahmen, ergaben sich analoge Veränderungen, sowohl in Bezug auf die Athmung, als auch in Bezug auf die Herzthätigkeit, d. i. eine Beschleunigung, die nach grösseren Gaben besonders scharf zum Vorschein kam. „Der Puls“, schreibt Schroff, „wurde ungemein häufig, unzählbar, desgleichen nahm die Häufigkeit des Athmens bedeutend zu, und wurde zuletzt bloss mit den Bauchmuskeln vollzogen“. — Im darauf folgenden Jahre (1853) übergab de Ruiter[56]) der Öffentlichkeit seine classische Arbeit, die als Inauguraldissertation „De actione Atropae Belladonnae in Iridem“ unter den Auspicien von Donders abgefasst wurde, in der sich eine feine Analyse der schon seit lange her nach Atropinanwendung beobachteten Pupillenerweiterung findet. — Diese Arbeit, die mir leider im Original trotz vielfacher Bemühungen unzugänglich war, wurde für die späteren Forscher zum Ausgangspunkt bei ihren diesbezüglichen Untersuchungen. — Die Frage über die Einwirkung des Atropins auf die Iris eingehend hier zu erörtern, würde mich zu weit führen, ich verweise deshalb die-

jenigen, welche sich speciell dafür interessiren, auf die Arbeiten von Grünhagen [21, 22]), Rogow [53]), Hirschmann [30]), Bernstein und Dogiel [4]).

Kurz erwähnen will ich die experimentelle, über 100 an Fröschen angestellte Versuche umfassende Arbeit von Ambrosoli [1]) nur deshalb, weil seiner Ansicht nach die Atropinwirkung auf das Herz und die Nervenerregbarkeit der des Morphiums analog sein soll. — Einige Jahre später erschien im Virchov'schen Archiv eine kurze, aber recht interessante Abhandlung von Botkin [12]) aus Petersburg. Seine Untersuchungen bezogen sich besonders auf das Verhalten der motorischen und sensiblen Nerven beim Frosch und Säugethiere. — Das schwefelsaure Atropin äussert seine lähmende Wirkung auf die von der Blutcirkulation nicht ausgeschlossenen Körpertheile, während es die vom Blutzufluss abgeschnittene Extremität unbeeinflusst lässt, woher Botkin auf eine analoge Wirkung mit der des Curare schloss. — Demnach folgerte er, dass die Wirkung des Atropins sich nur auf die peripheren Nervenendigungen, nicht aber auf die Centralapparate erstrecke, wobei die motorischen Nerven am allerfrühesten dem Gifte erliegen. — Was die Circulationsapparate anbelangt, so fand er eine Verminderung des Herzschlages bei Fröschen, dagegen bei Hunden eine Beschleunigung desselben. Auch hob er schon die interessante und wichtige Thatsache hervor, ohne aber eine Deutung derselben zu geben, dass bei Hunden ebensowohl wie bei Fröschen die Reizung des Halstheils des Vagus den Herzrythmus während der Atropinvergiftung nicht verändert.

Sehen wir von den Arbeiten Fleming's [18]) und Th. Hayden's [26]) ab, so stossen wir auf die grundlegenden Untersuchungen von Albert v. Bezold [5]), der zusammen mit Friedrich Bloebaum in der Arbeit „Ueber die physiologischen Wirkungen des schwefelsauren Atropins", die Veränderungen der Pupille ausgenommen, alle Erscheinungen, welche nach Einverleibung dieses Giftes im Organismus von Fröschen, Kaninchen und Hunden wahrgenommen werden können, einer streng wissen-

schaftlichen Forschung unterzog. — Da diese Arbeit gewissermassen die Basis für die ganze Lehre über das Atropin bildet, so kann ich nicht umhin, mich bei ihr etwas länger aufzuhalten.

Nachdem v. Bezold die wichtigeren Thatsachen, die bereits durch frühere Autoren in Bezug auf die physiologischen Einwirkungen des Atropins auf verschiedene Organe des thierischen Körpers aufgestellt waren, zusammengefasst hat, bemühte er sich, den betreffenden Gegenstand nach folgenden Richtungen eingehend zu verfolgen. Wie wirkt das Atropin:

1) auf die willkürlich motorischen Nerven und auf die quergestreiften Muskeln?

2) auf die sensiblen Nerven?

3) auf diejenigen Nervencentra und Muskelapparate, von denen der Kreislauf hauptsächlich beeinflusst wird?

4) auf die Athembewegungen?

5) auf die Organe mit glatten Muskelfasern?

Alle diese Fragen fanden bei ihm einen erfahrenen und geistreichen Forscher, und wurden nach mehreren ihm zur Zeit zur Verfügung stehenden Methoden geprüft. — Was die erste Frage anbelangt, so lautete seine Antwort, dass „das Atropin die Erregbarkeit der Muskelnerven herabsetzt, die der Muskelsubstanz dagegen fast ungeändert lässt. Es ist uns nur in einem einzigen Falle unter vielen gelungen, die Erregbarkeit der motorischen Nerven durch Atropin vollständig zu vernichten.“ Somit bestätigte v. Bezold die von Botkin aufgestellte Behauptung nicht, dass die motorischen Nervenendigungen gelähmt wurden. Da aber ein von ihm erwähnter Versuch zu Gunsten der Botkin'schen Annahme spricht, so lässt sich nach v. Bezold ein gewisser Complex von Bedingungen, unter welchen die Paralyse entstehen könnte, nicht absolut zurückweisen. Jedenfalls aber muss dazu eine sehr grosse Giftmenge verwandt werden. Die scheinbare Analogie mit dem Curare jedoch leugnete er gänzlich.

Um sich über die Einwirkung des Mittels auf die sensiblen Nervenendigungen zu orientiren, verfuhr v. Bezold nach der Bernard-Kölliker'schen Methode und

hat trotzdem keine der von Botkin beobachteten Erscheinungen eintreten sehen, jedoch lässt er schliesslich zu, dass sehr grosse Mengen von Atropin die letzten Hautnervenendigungen zu lähmen vermögen.

Bei der Beantwortung der Frage über die Einwirkung auf den Kreislauf, hat v. Bezold mehrere Factoren experimentell untersucht. Seine Resultate in dieser Hinsicht fasste er dahin zusammen, dass die Wirkung des Atropins auf den Kreislauf mit der Lähmung der Vagusendigungen im Herzen beginne und nach grösseren Gaben des Giftes mit der Herabsetzung der Erregbarkeit des Gefässnervencentrums, der automatischen Herzganglien und der Herzmuskelsubstanz selbst endige.

Weiter beschäftigte er sich mit der Einwirkung des Atropins auf das Respirationscentrum. Man beurtheilt den Zustand des respiratorischen Centrums nach der Frequenz, der Tiefe und Energie der Athemzüge. — Fragt man sich jetzt, wie das Atropin auf die Respirationsbewegungen einwirkt, so sind 3 Möglichkeiten denkbar:

1) eine Wirkung desselben auf die peripherischen Vagusendigungen in der Lunge;

2) eine directe Beeinflussung der Erregbarkeit des Athemcentrums;

3) eine Wirkung desselben auf die Blutlüftung und der Einfluss dieses Blutzustandes auf die Athemcentra.

Letzteres Moment ist nach v. Bezold und Bloebaum von keiner Bedeutung, da das Atropin auf die Blutlüftung keinen Effect äussert. Schliesslich entscheidet er zwischen den beiden ersten Momenten und kommt auf Grund seiner Experimente an Kaninchen, wo sich nach einer intravenösen Atropininjection zuerst eine Verlangsamung der Respiration, später aber eine bedeutende Beschleunigung mit gleichzeitiger Verflachung der Athemzüge zeigten, zu dem Schlusse, dass das Gift die Lungenvagusäste anfänglich unempfindlich mache, demnach also in ihrer Wirkung einer Vagusdurchschneidung gleiche, später aber, je nach der

Grösse der Dosis, verschieden rasch, diese Wirkung verliere und dann das Respirationscentrum lediglich erregend beeinflusse.

Seine Frage über die Einwirkung des Atropins auf die mit glatter Muskulatur versehenen Organe, welche weniger präcise beantwortet ist, auch in keinem engeren Zusammenhange mit dem von mir behandelten Thema steht, übergehe ich, indem ich den Leser auf das Original verweise (cf. p. 65 l. c.[5]).

Im Jahre 1868 erschien die Dissertation von Keuchel[35]) unter Bidder's Leitung und hat ausser der Bestätigung der von v. Bezold und Bloebaum gewonnenen Resultate noch zur Förderung der Lehre über das Atropin insofern beigetragen, als es ihm gelungen ist, ihren lähmenden Einfluss auf die chorda tympani nachzuweisen und auf diese Weise die Unterdrückung der Thätigkeit der eigentlichen Speicheldrüsen zu erklären. Diese Thatsache wurde später durch Heidenhain[27]) bestätigt. — Weiter gab Keuchel an, dass das Gift auf den N. laryngeus superior keinen Einfluss ausübe. — Die Angaben von Bezold's über die Veränderung der Respiration nach der Atropininjection bestätigte Keuchel nur theilweise. — Er schrieb: „Nie sah ich eine auffällige Verlangsamung der Athemzüge nach der Vergiftung eintreten, gewöhnlich blieb die Frequenz sich gleich oder wurde unbedeutend vermehrt. — Zuweilen aber, besonders bei Hunden und Katzen, wenn sie nicht narkotisirt waren (Versuche XXX—XXXII), konnte auch ich, wie Bezold, eine colossale Zunahme der Respiration beobachten, bis 200 und 250 in 1 Minute, selbst wenn die Vagi durchschnitten waren. — Es musste also in diesen Fällen das Bewegungscentrum der Inspiratoren heftig erregt worden sein; trotzdem äusserte sich die Wirkung der Laryngeusreizung durch Stillstand in der Exspirationsstellung." (l. c. 36. p. 53).

Zu derselben Zeit, wo dank den Arbeiten der Gelehrten die Lehre über die physiologischen Wirkungen des Atropins sich entwickelte, häuften sich immer mehr und mehr die

schon seit Alters her, wie ich bereits erwähnt habe, auf Empyrie gestützten Anschauungen und Angaben über die vermeintliche antagonistische Wirkung zwischen Atropin und Morphium, die nicht nur Anhänger, sondern auch die eifrigsten Gegner fanden. — Da dieser Streit vom Standpunkte der Entwickelung wissenschaftlicher Ideen mir als recht instructiv erscheint, so kann ich nicht umhin, einiger hervortretenderer Momente desselben Erwähnung thun.

Ich beginne mit den Gegnern. — Onsum[49]) in Christiania äusserte sich im Jahre 1864, nachdem er mit Atropin an Fröschen und Katzen experimentirt hatte, dass Morphium und Opium keine Gegengifte gegen Atropin sind. Höchstens sind sie nach seiner Ansicht bei Vergiftungen gute symptomatische Mittel, insofern sie beruhigen und Schlaf bringen. — Camus[14]) zu St. Quentin schloss aus seinen Versuchen, dass der Antagonismus zwischen Morphium und Atropin weder für das Kaninchen, noch für den Sperling existirt. — A. Bois[11]), welcher seine Versuche an Katzen anstellte, kam zu dem Schlusse, dass die erwähnten Alcaloide unfähig sind, ihre giftigen Wirkungen gegenseitig zu vernichten. Es ergab sich sogar, dass die Thiere, welchen beide Alcaloide zugleich injicirt worden waren, kränker wurden als diejenigen, welche nur eines der Gifte erhalten hatten. Wenn aber die Kliniker behaupten, dass ein solcher Antagonismus zwischen beiden Giften bestehe, so glaubte Bois, dass dieser nicht durch reine Alcaloide, sondern durch Stoffe, die beiden Alcaloiden beigemengt sind, hervorgebracht werde.

Weitere Citate aus den Werken der Gegner der antagonistischen Theorie hier aufzuführen, halte ich für überflüssig und lasse nur der Vollständigkeit wegen die Namen der wichtigeren Vertreter wie Harley[24]), Koning[39]), Reese[52]), Rossbach und Fröhlich[55]), Bennet[34]), Corona[29]), Filehne[17]) etc. folgen.

Alle diese Autoren suchten die Lösung der Frage auf dem experimentellen Wege zu fördern. — Alle behaupteten, dass auf Grund ihrer Versuche zwischen beiden Alcaloiden kein Antagonismus sich constatiren liess. — Einige von ihnen gingen aber

noch weiter, indem sie bei Einverleibung des Antidots nicht nur keine Neutralisation der giftigen Wirkungen des anderen Mittels annahmen, sondern sogar, wie dieses schon aus den wenigen oben angeführten Citaten ersichtlich ist, eine cumulative Wirkung behaupteten.

Ihnen gegenüber stehen Blondau[9]), O'Sullivan[59]), Weir Mitchell, Kean und Moreland[66]), Erlenmeyer[15]), Höring[31]), Bouvier[13]), Wood[34]), Johnston[35]), Binz[8]), Heubach[29]), Kobert[37]), die für das Bestehen eines totalen oder wenigstens partiellen Antagonismus plaidiren.

Etwas ausführlicher will ich den letzten Act dieses wissenschaftlichen Kampfes besprechen, da ich gerade in ihm die Motive zur Anstellung meiner Untersuchungen, d. i. zur abermaligen Prüfung dieses streitigen Gebietes fand. — Er spielt sich ab in den Arbeiten von Heubach-Binz und denen ihrer Gegner Knapstein und Lenhartz.

Im Jahre 1878 erschien die Arbeit von Heubach[29]), welche aus dem pharmacologischen Institute von Binz herstammte.

Heubach stellte seine Versuche an Hunden an. Im Ganzen führte er 10 Versuche aus, von denen 6 Hunde zuerst mit Morphium und dann mit Atropin behandelt wurden; an den 4 übrigen dagegen wurde umgekehrt die Morphiumanwendung nach der Atropinvergiftung studirt. Je nach dem Körpergewicht des Thieres bekam jedes von den 6 ersten subcutan in einer resp. zwei Dosen im minimum 0,075 und im maximum 0,2 morph. — Nachdem die Morphiumnarcose eingetreten war, wurde die art. cruralis blossgelegt, um den Blutdruck manometrisch bestimmen zu können und dann die Vergiftungserscheinungen beobachtet, wie auch die Respiration, Puls und Blutdruck notirt. Darauf wurde jedem Hunde das Atropin subcutan in einer von der Grösse des Thieres unabhängigen Dosis von 0,001—0,002 eingespritzt, nur der sechste Hund bekam 0,006 atrop. sulf. in 3 Dosen bei 10—15 Minuten langen Zwischenpausen.

Auf Grund dieser 6 Versuche sieht sich Heubach veranlasst, folgende Schlüsse zu ziehen: „Die bei Hunden nach grösseren Gaben von Morphium auftretenden Intoxicationserscheinungen äussern sich in:

1) Narkose,
2) Herabsetzung der Thätigkeit des Centrums der Athmung,
3) Verlangsamung der Frequenz der Herzcontractionen,
4) Sinken des Blutdruckes,
5) Sinken der Körperwärme.

„Was leistete", spricht er weiter, „in den vorgeführten Fällen diesen Intoxicationserscheinungen gegenüber die geringe Gabe von 0,001—0,002 atr. sulf?

1) Erwachen in den meisten Fällen wenige Minuten nach der Injection; das betäubte Sensorium wurde erregt.

2) Respiration wird tiefer und kräftiger (im Exp. Nr. VI ist eine Athemcurve kymographisch aufgenommen).

3) Enorme Pulsbeschleunigung.

4) Bedeutende Blutdrucksteigerung.

5) Aufbesserung der gesunkenen Körperwärme fand nach der Atropininjection nicht statt."

Die 4 übrigen Experimente, von denen nur die zwei letzten mit einem Controlthiere angestellt wurden, fielen auch in der von Heubach vertretenen Richtung.

Bald darauf trat Knapstein [38]) mit dem Versuche einer Widerlegung dieser Beweisführung entgegen.

Er hat zuerst experimentell die kleinste letale Dosis jedes einzelnen Giftes zu bestimmen gesucht, und nachdem er gewisse Anhaltspunkte in dieser Hinsicht erlangt zu haben glaubte, applicirte er bei seinen Versuchen den Hunden Morphium und Atropin zugleich, in verschiedenen Gabenverhältnissen.

Aus 10 Versuchen schloss er: „dass durch gleichzeitige Darreichung von Morphium die Ertragung von Atropin in wesentlich grösserer Dosis, als sie nach dem entsprechenden Vorversuche angenommen werden musste, nicht erreicht werden konnte, obwohl die Dosis des Gegenmittels an und für sich keine

deletäre Wirkungen ausüben konnte; dasselbe gilt mutatis mutandis für die Behandlung der Morphiumvergiftung durch Atropin. — Doch nicht allein wird die Ertragung einer vergiftenden Dosis durch den „Antagonisten“ nicht ermöglicht; nein, in mehreren Fällen erreicht sogar die Summe der von beiden Substanzen verbrauchten Quanta nicht einmal die Dosis, welche von Atropin oder von Morphium allein zur Tödtung erforderlich gewesen sein würde.“

Man sieht, dass Knapstein den Antagonismus gänzlich leugnet und vor seiner Verwerthung bei Intoxicationen ausdrücklich warnt. — Zu bemerken ist noch, dass er die Athmung bei den Versuchsobjecten „meist ruhig, nicht beschleunigt“ fand.

Die auf die Abhandlung Knapstein's erschienene Replik von Heubach [29a]) ist hauptsächlich polemischer Natur und scheinen manche darin gegen die Genauigkeit der Technik bei Knapstein's Versuchen gerichteten Einwände wohl berechtigt zu sein.

Weiter hielt, im Jahre 1886 in der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte, Lenhartz [44]) einen Vortrag, in welchem er auf Grund dreier eigener klinischer Beobachtungen dem Atropin jeden therapeutischen Werth bei Morphiumintoxicationen absprach und nach einer kurzen kritischen Musterung der Beweise, die bisher zu Gunsten der antagonistischen Theorie von den Autoren aufgeführt wurden, zum Schlusse kam, dass „die Resultate der Thierversuche die Lehre von der fraglichen antidotarischen Behandlung ebensowenig als die klinische Erfahrung stützen.“

In dem darauf folgenden Jahre antwortete ihm Binz [6]). Er bemühte sich den Werth des Atropins als eines brauchbaren Excitans, resp. Antidotums bei Morphiumintoxicationen experimentell nachzuweisen. Zu diesem Zwecke stellte er 5 Experimente an Kaninchen an, die zuerst 0,02—0,03 morph. muriat. intravenös eingespritzt bekamen, wonach der Blutdruck manometrisch und die Athemgrösse mittelst einer Gasuhr bestimmt wurden. — Darauf injicirte er mehrmals den Thieren intravenös 0,01—0,02

atrop. sulph. pro dosi und bestimmte wiederholt nach jeder Einspritzung Blutdruck und Athemgrösse. — Er constatirte, auf diese Versuche gestützt, dass bei mit Morphium narcotisirten Thieren der gesunkene Blutdruck nach jeder Atropininjection bedeutend ansteigt und die verminderte Athemgrösse sofort nach der ersten Injection um 45,5%; 60,8%; 49,0%; 25,4%; 24,6% sich erhebt, welche Erhebung nach den darauffolgenden Injectionen wiederum herabsinkt, sich aber dennoch auf einer höheren Norm erhält, als sie sich nach Morphiumeinspritzung befand.

Noch in demselben Jahre erschien ein ausführliches und ausgezeichnetes Studium zur „Kenntniss der acuten Morphiumvergiftung und des Antagonismus zwischen Morphium und Atropin" von Lenhartz[43]).

Er gründet sein absprechendes Urtheil über den antagonistischen Werth des Atropins:

1) auf jene 3 eigenen, klinischen Beobachtungen;

2) auf die aus der Litteratur von ihm kritisch zusammengestellten 132 Fälle von Morphiumvergiftung (von denen 59 mit Belladonnapräparaten, mehrere von ihnen ausserdem mit anderen wirksamen Mitteln, behandelten 38% Mortalität, dagegen 72, die ohne Belladonnaanwendung verliefen, nur 15% Mortalität ergaben);

3) auf die systemlose Art und Weise der Darreichung von Atropin, z. B. Johnston, Binz;

4) auf das Studium schwerer acuter Morphiumvergiftungen, die, ohne mit Belladonna behandelt zu werden, in Heilung ausgingen.

Er unternahm eine Reihe von Versuchen, um den acuten Morphinismus, und eine zweite, um den Antagonismus der beiden Gifte an Hunden zu studiren, im Ganzen 18 Versuche. Heubach's Experimenten schrieb er eine untergeordnete Bedeutung zu, indem er behauptete, dass seine Thiere nur in einem ungefährlichen Zustand von Narkose sich befanden, die mit keiner Lebensgefahr verbunden zu sein brauchte. — Wohl bestätigte er die von Heubach gefundene Thatsache, dass nach Atropininjection eine Besserung des Pulses und Blutdruckes eintritt.

Letzteres entspreche aber nicht dem Begriffe eines physiologischen Antagonismus, nach welchem das Atropin im Stande sein soll „die Functionsstörungen zu verhindern oder aufzuheben, welche das Leben der Thiere bei der acuten Morphiumvergiftung in zweifelloser Weise gefährden", höchstens darf man dasselbe als ein dynamisches, d. h. symptomatisches Mittel ansehen. — Weiter präcisirte er seine Aufgabe dahin, dass er experimentell nach der Lösung folgender Punkte suchte:

1) ob das Leben der schwer morphinisirten Hunde durch die von Binz und Heubach bezeichneten Momente bedroht wird?

2) die causam mortis zu eruiren.

Er folgerte aus seinen Versuchen, dass, wenn auch wirklich eine Blutdruckherabsetzung nach Morphiumvergiftung eintritt, dieselbe nur selten hochgradig und mit der Vergiftungsdosis in keinem engeren Zusammenhange stehend sei, und constatirte sogar, dass „ein spontanes Anwachsen des Mitteldruckes auch nach der tiefen Depression" wahrgenommen werden konnte. — Die Ursache des exitus letalis soll nach ihm „eine Behinderung bezw. Sistirung der Athmung in Folge der Krämpfe und durch die centrale Erschöpfung, welche die letzteren hervorrufen", sein. — Es kamen viele von seinen Hunden, denen er 0,13; 0,16; 0,25; 0,28; 0,46 morph. pro Kilo gab, mit dem Leben ohne jedes Antidot davon.

Obgleich die Herzbeschleunigung eine constante Erscheinung nach Atropinanwendung auch in seinen Versuchen war, so meinte er dennoch auf diesen Umstand nicht ein allzugrosses Gewicht im Sinne der antagonistischen Lehre legen zu müssen, denn die Pulsfrequenz erreicht eine solche Höhe, dass „daraus eher eine Gefahr für das Leben, als ein heilbringendes Symptom entstehen kann." — Seine übrigen Thiere, die ausser Morphium noch Atropin als Antidot bekamen, starben sämmtlich. Von einer günstigen Einwirkung des

Atropins auf die Respiration wurde von ihm nicht das geringste wahrgenommen.

Im Exp. XIV trat nach Atropinanwendung ein 8—10 Sec. langer inspiratorischer Athemstillstand ein. Im Exp. XVIII wurde „bei 197 Pulsschlägen eine Irregularität der Respiration" bemerkt, wobei in diesem, wie auch bei mehreren anderen Fällen dieselbe so keuchend wurde, dass die Zahl der Athemzüge nicht mehr präcise berechnet werden konnte.

Obgleich die ganze übrige Litteratur über das Atropin, als meinem Thema fernstehend, von mir unberücksichtigt bleiben musste, so kann ich doch nicht umhin, mit ein paar Worten einer neuerdings auf die Anregung von Prof. Dehio erschienenen Arbeit von E. Müller[48]) zu gedenken, welche sich besonders die Wirkungen des Atropins auf das Herz zum Vorwurf macht und dafür interessante Aufschlüsse bringt.

III. Eigene Untersuchungen.

A. Methodik.

Bevor ich über die Ergebnisse meiner Untersuchungen Näheres mittheile, sehe ich mich genöthigt, auf die Methode, welche ich verwandte, einzugehen, damit der Leser ebenso über ihre Zuverlässigkeit, wie auch über den Werth der mit ihr gewonnenen Resultate sich ein selbständiges Urtheil zu bilden im Stande sei.

Es standen mir vor allem Hunde als Versuchsmaterial zur Verfügung. — Ich bevorzugte diese Versuchsthiere, weil sie durch ihre relativ hohe Organisation dem Menschen ziemlich nahe stehen und in Folge dessen Schlüsse, die sich aus diesen Versuchen ableiten liessen, um so leichter auf den Menschen übertragbar sind.

Ich stellte mir zur Aufgabe, die Wirkung des Atropins an und für sich auf die Respiration experimentell zu verfolgen. — Diesem Principe folgend, habe ich mich zunächst bemüht solche Versuchsbedingungen zu schaffen, welche die Ergebnisse meiner Experimente möglichst wenig trüben, indem ich den Gebrauch jeglicher Narkose zu vermeiden hoffte.

Leider liessen sich diese für meine Versuche günstigsten Bedingungen nicht durchführen.

Während der Ausführung der mechanischen Eingriffe verhielt sich das Thier für gewöhnlich recht ruhig, unmittelbar nach der Tracheotomie aber liess sich jedes Mal bei den nicht narkotisirten Thieren eine ca. 1 Minute andauernde Apnoë wahr-

nehmen, die wahrscheinlich durch das directe Einströmen der äusseren kühleren Luft, welche ihrerseits wieder einen starken Reiz für die Endverzweigungen der Lungenvagi abgiebt, zu erklären ist. — Fast unmittelbar schliesst sich an diesen apnoëtischen Zustand des Thieres eine ungeheure Steigerung der Respirationsfrequenz und eine nicht weniger auffallende Veränderung im Respirationstypus an, die auch stets kymographisch demonstrirbar war. — Die Athmungsfrequenz, welche beim unversehrten Thiere, je nach dem Grade seiner psychischen Aufregung, in den Grenzen von 18—40 Athemzügen pro Minute schwankte, stieg sofort nach der Tracheotomie bis auf 135—140, also auf das $3^1/_2$—8 fache. — Ich brauche dabei bloss auf die Protocolle der Experimente XXnr. I. III. IV (Ser. I) zu verweisen, wobei ich gleichzeitig bemerken muss, dass sich diese auffallende Erscheinung mit grosser Regelmässigkeit ausser bei diesen 3 angegebenen Experimenten auch sonst bei mehreren anderen wiederholte, deren Gesammtzahl inclusive der eben erwähnten sich ungefähr auf 10 beläuft. Die übrigen Protocolle führe ich hier aus dem Grunde nicht an, weil die entsprechenden Experimente mir nur als Vorversuche bei meiner Arbeit dienten. — Da diese nach der Tracheotomie aufgetretenen äusserst ungünstigen Symptome das weitere Experimentiren unzulässig erscheinen liessen, so glaubte ich zuerst, dass diese als psychische Erregung betrachtete Erscheinung mit der Zeit schwinden werde, und enthielt mich deshalb längere Zeit nach der Ausführung dieser mechanischen Eingriffe von jedem weiteren Handeln. — Im Exp. Nr. I (Ser. I) vergingen bis zur Zeit der ersten Atropininjection 40 Minuten nach der Tracheotomie. — Trotzdem blieb die Athemfrequenz sowohl nach der ersten, wie auch nach den späteren Atropininjectionen eine sehr hohe.

Dass nicht die Tracheotomie allein, sondern auch jeder andere mechanische Eingriff eine Beschleunigung der Athmung zu erzeugen vermag, davon hatte ich bei meinem Experimente Nr. II. (Ser. I), wo die Tracheotomie vermieden wurde, die Gelegenheit, mich zu überzeugen. — Das Thier athmete anfangs 16 Mal pro Minute; nach dem Einbinden der Canüle in die Vena jugu-

laris externa sinistra stieg die Athmung auf 48, nach der ersten Atropininjection (0,1) betrug sie 34, nach den folgenden Injectionen (2—7), von welchen die letzten zwei 0,2 atr. betrugen, schwankte die Athemfrequenz zwischen 48—41. — Sehr unangenehm war dabei der Umstand, dass während der ganzen Versuchsdauer äusserste Unruhe des Thieres, Heulen und Winseln, auch mehrmalige Würgbewegungen bestanden.

Aus diesem Versuche leuchtete aber genügend ein, dass die Blosslegung der Vene, sowie das Einbinden der Canüle keine so bedeutsame Rolle beim Zustandekommen der colossalen Beschleunigung der Athmung spielt, wie die Tracheotomie.

Man könnte daran denken, dass auch die abnorme Lage, in welche der Hund bei dem Versuche gebracht wird, mit dazu beiträgt, die Athmung zu beschleunigen. — Dass dieselbe aber gleichfalls keinen wesentlichen Antheil dabei hat, ersah ich aus meinen früheren Vorversuchen, wie auch aus dem Exp. Nr. IV (Ser. I).

Auch der Athemtypus wird durch die chirurgischen Eingriffe resp. Tracheotomie wesentlich beeinflusst. In den Exp. NNr. I, III, IV (Ser. I) waren die kymographischen Athemcurven recht unregelmässig, während sie im Exp. Nr. II (Ser. I), wo keine Tracheotomie vorausgegangen war, bis zum Ende des Versuches sich regelmässig zeigten.

Diese und ähnliche hier nicht erwähnten Versuche zeigen uns, dass auch der Athemtypus von allen chirurgischen Eingriffen am meisten durch die Tracheotomie gestört wird.

Das Ergebniss war also, dass sowohl der Athemtypus, wie die Frequenz bei fehlender Narkose durch die verschiedenen Eingriffe wesentlich alterirt wurden, durch keinen aber so intensiv, wie durch die Tracheotomie.

Es war weiterhin denkbar, dass andere Thiere weniger lebhaft auf experimentelle Eingriffe reagiren, als der Hund. Ich habe deshalb mehrere Versuche an Katzen angestellt, dabei aber dieselbe unbefriedigende Erfahrung gemacht, wie bei Hunden, weshalb ich später dieses Versuchsthier beibehielt, nur ohne auf die Narkose zu verzichten.

Vorübergehend sei noch bemerkt, dass ich mich bemühte, soweit mir das entsprechende Material vorlag, die Binz'schen Kaninchenversuche zu wiederholen resp. einer Controlle zu unterziehen.

Bevor ich aber zur Morphiumnarkose überging, von der allgemein angenommen wird, dass sie die Athmung herabsetzt, wurde meine Aufmerksamkeit auf die neulich erschienene experimentelle Arbeit von A. Loevy[45]) gelenkt. — In dieser vom physiologischen und methodologischen Gesichtspunkte interessanten Abhandlung wird die Frage über die Beeinflussung des Athemcentrums durch die drei neuesten Hypnotica (Chloralhydrat, Amylenhydrat und Chloralamid) am Menschen behandelt und in dem Sinne beantwortet, dass diese Körper gar nicht oder nur äusserst wenig das respiratorische Centrum im Gegensatz zum Morphium beeinflussen, welches, obgleich nur vorübergehend vom Verfasser berührt, als ein die Erregbarkeit des Athemcentrums stark herabsetzendes Mittel angesehen wird.

Die durch die genannten Hypnotica herbeigeführte Herabsetzung der Respirationsthätigkeit soll nach Loevy nur auf Verminderung der peripherischen Reize beruhen, während dieselbe bei Morphiumschlaf ausserdem noch durch das Sinken der Erregbarkeit des Centrums selbst hervorgebracht wird.

Somit bekräftigte die Loevy'sche Arbeit meine Unlust zur Anwendung der Morphiumnarkose, andererseits aber erweckte sie in mir die Hoffnung, mit Chloralhydrat allein beim Experimentiren auskommen zu können. — Der nächste Versuch Nr. V (Ser. I) wurde mit Chloralhydrat angestellt.

Anfänglich athmete der Hund 16 Mal pro Minute und nachdem man ihm 0,5 grm. Chloralhydrat intravenös eingespritzt hatte, wurde die Tracheotomie ausgeführt, nach welcher die Athemfrequenz bis auf 60 stieg. — Darauf bekam er im Laufe einer Stunde und 7 Minuten in mehreren Gaben noch so viel Chloralhydrat, dass die Gesammtmenge des eingeführten Mittels 3,0 grm. betrug. — Während der ganzen Versuchszeit erhielt sich aber die Respirationsfrequenz ungefähr auf derselben Höhe. — Ausserdem war die Unruhe des Thieres so hochgradig, dass

sie sich auch durch Unregelmässigkeit im Respirationstypus offenbarte und das ganze Bild an jenes erinnerte, welches ich früher so oft an tracheotomirten, aber nicht narkotisirten Thieren zu beobachten Gelegenheit hatte. — Dieser und einige anderen Versuche schreckten mich ab, mit dem Mittel weiter zu arbeiten und veranlassten mich fortan nur noch die Morphiumnarkose zu benutzen.

Leider zeigt auch die Morphiumnarkose noch mancherlei Uebelstände. — Fast jeder Hund reagirt auf dieses Mittel anders und besonders zeigt die in der Narkose auftretende Athmung recht erhebliche Differenzen, ein Umstand, auf den schon Filehne [17]) aufmerksam gemacht hat. — Ein mittelgrosser Hund bekam von mir im Durchschnitt 0,05 morph. — Die genaueren Zahlen sind in Protocollen angegeben.

Es ist physiologisch nachgewiesen, dass sämmtliche Functionen des Organismus während des Schlafes freilich etwas weniger intensiv, als im wachen Zustande, jedoch in ganz regelmässiger Weise vor sich gehen. — Wir wissen aber, dass besonders die Athemthätigkeit gerade zu den Functionen gehört, welche sich im Ruhezustande des Organismus resp. im Schlafe, ganz regelmässig vollzieht. — Da sie aber bis zu einer gewissen Grenze auch von psychischen Willensimpulsen abhängig erscheint [61]), so wird man deshalb sogar diese leichte Morphiumnarkose für meine Experimente eher für vortheilhaft betrachten müssen.

Die Injectionen wurden nicht subcutan, sondern intravenös gemacht. — Auf die Vorzüge einer intravenösen Injection gegenüber der von anderen Autoren fast ausschliesslich geübten hypodermatischen, an dieser Stelle näher einzugehen, halte ich für überflüssig. — Es genügt nur daran zu erinnern, dass sich diese Applicationsmethode nicht nur als eine zeitersparende und bequeme erweist, weil man von der Art und Weise der Resorptionsfähigkeit des thierischen Gewebes unabhängig ist, sondern sie ist auch die präciseste, indem man es mit der vollen Wirkung der genau bestimmten Giftmenge zu thun hat.

In Betreff der von mir gebrauchten Präparate muss ich

bemerken, dass ich mich stets der besten, von der hiesigen klinischen Apotheke von Merk in Darmstadt bezogenen, bediente, und dass immer für eine möglichst frische Lösung gesorgt wurde.

Die Tracheotomie war bei meinen Versuchen deshalb nicht zu umgehen, weil ich die Absicht hatte, nicht bloss die Athemfrequenz und die Grösse der Thoraxexcursionen kymographisch zu bestimmen, sondern weil ich es für erforderlich hielt, den wirklichen Effect der Athmung zahlmässig mit Hilfe des Gasometers festzustellen.

Es entstand weiter die Frage: wie viel Atropin soll man injiciren?

Bei vielen von meinen Experimenten, die ich hier nicht citire, da ich dieselben nur als Vorversuche betrachte, um mir ein selbständiges Urtheil über den Werth der bisher in der Litteratur angeführten Angaben und die Dosirung des Giftes bei den Thieren zu verschaffen, überzeugte ich mich, dass die Hunde sich bei den für den Menschen üblichen, wie auch bei 10 mal grösseren Dosen ziemlich indifferent verhielten.

Da ausserdem dabei die von mir kymographisch aufgenommenen Athemcurven auf keine Veränderungen der Respiration zu schliessen berechtigten, so ging ich zu Dosen von 0,1 grm. über.

Nachdem ich die Erfahrung gemacht hatte, dass, in Folge der auffallend grossen Toleranz[2]) der Hunde gegen Atropin, meine Befürchtung unbegründet war, die Thiere schon früher zu verlieren, als es für das Experiment erwünscht wäre, blieb ich bei der Dosis von 0,1 grm. stehen.

Wenn ich aber später in einigen Versuchen auch mit der Dosis 0,01 grm. atr. experimentirte, so that ich es nur, um dem möglichen Einwande vorzubeugen, dass ich schon von vornherein toxische Gaben verwendet habe.

Ich möchte noch zuletzt den Gang meines Experimentirens mit einigen Worten skizziren.

Das gefesselte, narkotisirte und tracheotomirte Thier wird mittelst eines kurzen, an die Trachealcanüle luftdicht angepassten Schlauches mit der Gasuhr in Verbindung gebracht. Auf die

Beschreibung des Apparates verzichte ich hier, da sich dieselbe bei Gscheidlen[23]) sammt den entsprechenden Abbildungen findet. In der Nähe der Trachealcanüle befindet sich ein mehrschenkliges Glasrohr, an welches die in- und exspiratorischen Ventile angepasst sind.*)

Ungefähr eine $^1/_2$ Stunde nach der Morphiumeinspritzung, also zur Zeit, wo sich das Thier auf dem Höhepunkt der Narkose befand, wurde seine Athemfrequenz gezählt, die Athemgrösse gasometrisch gemessen und gleichzeitig die Registrirung der Athembewegungen mittelst eines von Kreps[41]) beschriebenen, nach den Angaben von Prof. Unverricht construirten Apparates, auf der Trommel des Kymographions vorgenommen.

Bald darauf bekam das Thier eine Atropininjection und wurde nach Ablauf von 5 Minuten der ebenerwähnte Vorgang der Athemmessung wiederholt; dann folgte eine neue Atropininjection u. s. f. — Die Atropininjectionen wurden nach Möglichkeit nach je 15 Min. Zwischenpause ausgeführt.

Die Athemgrösse wurde stets während der Zeitdauer von 5 Min. gemessen und dann ihr Werth für eine Minute berechnet. — Dieser ist auch in die entsprechende Rubrik der nachfolgenden Protocolle eingetragen. — Ausserdem wurde diese erhaltene Athemgrösse jedesmal mit der nach Morphiuminjection gemessenen und als Norm angenommenen verglichen und ihre Veränderung in % bestimmt, welche in der entsprechenden Rubrik der Protocolle zu finden sind.

Hinsichtlich der Berechnung der Athemgrösse soll noch bemerkt werden, dass die ganze Umdrehung des grossen Zeigers am Zifferblatte der Gasuhr den Verbrauch von 3 Liter Luft angiebt und der ganze Kreis in 180 Theilstriche getheilt ist, in

*) Die Ventile, deren ich mich bediente, sind vom hiesigen Mechaniker Schultze nach dem Vorschlag des Herrn Collegen Drd. Blumenthal construirt und werden in seiner bald zu erscheinenden Arbeit von ihm ausführlicher beschrieben.

Folge dessen giebt ein Theilstrich für diesen Zeiger $^{3000}/_{180} = 16^{2}/_{3}$ cub. ctm. Luft an. — Während der Zeit, in welcher der grosse Zeiger eine ganze Umdrehung macht, bewegt sich der kleine Zeiger nur um 3 Theilstriche und gibt somit für jeden den Werth von 1 Liter Luft an.

Im folgenden Capitel finden sich die Protocolle meiner Experimente, von welchen 10 (Ser. II) nach der eben beschriebenen Methode ausgeführt wurden.

B. Versuchsprotocolle.

a) Serie I.

Experiment I.

13. IX. 91. Ein 4280 grm. schwerer Pudel. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Bemerkungen.
4 h 40 m		20	Tracheotomie und Einbinden einer Canüle in die Vena jug. ext. sin. — Apnoë von ca. $^3/_4$ Min.
45 „		140	Athmung unregelmässig.
5 h 20 „		130	
23 „	0,05 atr.		
27 „		115	
38 „	0,06 „	120	
43 „		124	Athmung flacher, unregelm.
55 „	0,12 „	120	
6 h 12 „		130	
15 „	0,12 „	150	Athmung recht flach.
40 „	0,18 „		Athm. unzählbar. Vereinzelte Zuckungen in den oberen Extremitäten.
45 „			Verbreitete krampfh. Zuckungen.
7 h — „	0,3 „		Allgemeine Zuckungen in seltenen und kurzdauernden Anfällen. — Länger andauernde Respirationsstillstände intermittirend mit je einigen flachen Athemzügen.

7 h 30 m. Tödten des Thieres durch Carotidenverblutung.
Die Gesammtmenge des Atropins 0,83 grm.
14. IX. 91. **Autopsie.** Lungenhypostasen. Diastolisches Herz.

Experiment II.

16. IX. 91. Ein 7750 grm. schwerer Hund. Ohne Tracheotomie. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Bemerkungen.
5 h 5 m		16	Zittern am ganzen Körper. Mictio.
25 „			Einbinden d. Canüle in die V. jug. ext. sin.
40 „		48	
55 „	0,1 atr.		
6 h — „		34	Grössere Unruhe des Hundes. Lautes Winseln und Heulen.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Bemerkungen.
6 h 10 m	0,1 atr.		
15 „		48	Winseln und Heulen.
25 „	0,1 „		
30 „		48	Athmung flacher. Winseln u. Heulen.
35 „			Würgbewegungen.
40 „	0,1 „		
45 „		46	
55 „	0,1 „		Wiederholte Würgbewegungen.
7 h — „		40	Athmung recht oberflächlich.
15 „	0,2 „		Forcirte Expirationsbewegungen. — Würgbewegungen. — Krampfhafte vereinzelte Zuckungen der Extremitäten.
25 „		40	
30 „	0,2 „		Kurze stossweise mit lautem Geräusch auftretenden Exspirationen. Heftige allgemeine Krämpfe.
35 „			Auftreten von Respirationsstillständen.
40 „			Heftige allgemeine Krämpfe.
45 „	0,2 „		Athmung fast aufgehört. Krämpfe.
50 „			Herz- und Athemstillstand.

Die Gesammtmenge des Atropins 1,1 grm.
17. IX. 91. **Autopsie.** Lungenhypostasen. Diastolisches Herz.

Experiment III.

18. IX. 91. Eine 6700 grm. schwere Hündin. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Bemerkungen.
11 h 50 m		18	
12 „ — „			Einbinden der Canüle in die Vena jug. ext. sin.
15 „			Tracheotomie. Apnoë.
30 „		140	
33 „		180	
45 „	0,1 atr.		
50 „		160	Grosse Unruhe. — Athmung unregelmässig, bald tief, bald oberflächlich.
1 „ — „	0,1 „		
5 „		160	
15 „	0,2 „		
20 „		160	Forcirte Athembewegungen.
30 „	0,2 „		
35 „		160	

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Bemerkungen.
1 h 45 m	0,2 atr.		
50 „		190	Heftige Zuckungen der oberen Extremitäten und allgemeine Krämpfe.
2 „ — „	0,2 „		
5 „		180	
20 „	0,2 „		
25 „		180	Recht heftige Krämpfe. Athmung oberflächlich mit sehr seltenen tieferen Inspirationen.
35 „	0,2 „		
40 „			Fortwährend andauernde epileptiforme Krämpfe bis 4¼ Uhr.
4 „ 15 „			Tödten des Thieres durch Carotidenverblutung.

Die Gesammtmenge des Atropins 1,4 grm.

18. IX. 91. **Autopsie.** Lungenhypostasen. Diastolisches Herz.

Experiment IV.

25. IX. 91. Ein 5660 grm. schwerer Hund. Kein Atropin.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Bemerkungen.
11 h 30 m		40	Rückenlage.
40 „			Tracheotomie. Apnoë ca. 1 Minute, dann einige oberflächliche Athemzüge, darauf eine Pause, nach welcher die Athmung an Frequenz und Tiefe allmälig zunimmt.
12 „ — „		135	Athmung regelmässiger.
15 „		130	Die äussere Wunde um die zurückgelassene Trachealcanüle zugenäht und das Thier zur Erholung losgebunden und in den Käfig gebracht.
4 „ 25 „		11—12	Die Wundnähte werden entfernt. — Das Thier liegt in der Rückenlage ziemlich ruhig, athmet regelmässig.
45 „		124	
5 „ 20 „			Einbinden der Canüle in die V. jug. ext. sin. Das Thier wird in Bauchlage gebracht.
40 „		120	
6 „ 15 „		140	Das Experiment wird abgebrochen.

Experiment V.

9. X. 91. Ein 8785 grm. schwerer Hund. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Bemerkungen.
3 h 30 m		16	
45 „			Einbinden der Canüle in die Vena jug. ext. sin.
50 „	0,5 grm. Chloralhydrat.		
55 „		18	Tracheotomie.
4 „ 5 „		60	Athmung regelmässig.
8 „	0,5 grm. Chloralhydr.		
20 „	0,25 grm. Chloralhydr.		
24 „		64	Athmung äusserst unregelmässig.
25 „	0,5 grm. Chloralhydr.		
35 „	0,5 grm. Chloralhydr.	80	
40 „		70	Es alterniren Gruppen von tiefen Athemzügen mit so oberflächlichen, welche $^1/_2$—$^3/_4$ Min. andauern, dass die Thoraxexcursionen kaum wahrgenommen werden; zuweilen treten sogar wirkliche Athempausen von $^1/_2$—$1^1/_2$ Min. auf.
45 „	0,25 grm. Chloralhydr.	64	
5 „ 15 „	0,5 grm. Chloralhydr.		Athmung wie früher, unregelmässig.
45 „		60	Die äussere Wunde mit Zurücklassen der Trachealcanüle zugenäht und das Thier in seinen Käfig gebracht.

10. X. 91. Um 5 Uhr Nachm. wird das Thier in seinem Käfig todt gefunden.

10. X. 91. **Autopsie**. Lungenhypostasen. Diastolisches Herz. Hyperämie der Leber und Nieren. Die Trachealcanüle vollgepfropft mit braunschwarzen, eingedickten Massen (Suffocation?).

b) Serie II.

Experiment I.

22. X. 91. Eine 6000 grm. schwere Hündin. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
11h 15m		19			
40 „					Einbinden der Canüle in die V. jug. ext. sin.
41 „	0,05 morph.				Kurzes Excitationsstad.
45 „		17			Athmung ziemlich oberfl
12„— „		18			Tracheotomie.
5 „		**18**	**1361,67**		Athmung etwas tiefer.
19 „	0,1 atr.				
25 „		20	1146,67	—15,7	
35 „	0,1 „				
40 „		19	1205,00	—11,5	
50 „	0,1 „				
55 „		18	1194,44	—12,2	
1„10 „	0,1 „				
15 „		18	1300,00	— 4,5	Athmung tiefer.
30 „	0,1 „				
35 „		18	1444,44	+ 6,7	
45 „	0,1 „				
50 „		18	1477,78	+ 8,5	
2„— „	0,1 „				
5 „		16	1300,00	— 4,5	
15 „	0,1 „				
20 „			1111,11	—18,4	Reflexerregbarkeit colossal gesteigert. Allgem. Krämpfe selten u. kurz.
30 „	0,1 „				Ein epileptiformer Anfall von ca. 2 Min. Dauer.

Die Gesammtmenge des Atropins 0,9 grm. — Die Trachealcanüle wird entfernt, die äussere Wunde vernäht und das Thier in einen Käfig gebracht.

23. X. Das Thier ist munter, frisst alles. Beim Herannahen ist es äusserst ängstlich.

24. X. Das Thier recht munter. 27. X. Abends Tod.

28. X. 91. **Autopsie.** Die äussere Wunde klafft. Eiteransammlung um die Trachea. Ein Fistelgang reicht von hier bis in das Mediastinum hinein. — Mediastinitis anterior. — Beiderseitiger Pyothorax. — Linkseitige Pneumonie im Stadium der rothen Hepatisation. Diffuse Bronchitis der rechten Lunge.

Experiment II.

29. X. 91. Eine 8560 grm. schwere Hündin. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
11h 35 m		12—13			
45 „					Einbinden der Canüle in die V. jug. ext. sin.
46 „	0,05 morph. muriat.				Excitationsstadium von ca. 1½ Min. Dauer.
49 „		9—10			
50 „					Tracheotomie. Athmung unregelm., bald schnell und flach, bald langsam und tief.
54 „	0,025 morph.				
12„ 25 „		**10**	**1430,00**		
40 „	0,1 atr.				
45 „		9—10	1220,00	—14,6	Athmung unregelmässig: zuweilen äusserst tiefe, vereinzelte, von länger. Pausen gefolgte Inspirat.
57 „	0,1 „				
1„ 2 „		11—12	1260,00	—11,1	Athemtypus derselbe.
25 „	0,1 „				
30 „		12—13	1243,33	—13,0	Einzelne Extremitätenzuckungen. — Athmung scheint regelmässiger zu sein.
45 „	0,1 „				
50 „		13	1816,67	+26,8	Zuckungen häufiger und über den ganzen Körper verbreitet.
2„ 5 „	0,1 „				Andauernde, das Zählen der Respiration unmöglich machende heftige Zuckungen des ganzen Körpers.
10 „			3210,00	+124,4	

Die Gesammtmenge des Atropins 0,5 grm. — Die Trachealcanüle wird entfernt, die Wunde vernäht und das Thier in einen Käfig gebracht. — Um 4½ Uhr Nachm. weniger intensive, aber oft auftretende einzelne Zuckungen.

1. X. 91. Das Thier ist munter, nimmt nicht nur Milch, sondern auch Fleisch zu sich, ist beim Annähern wüthend, versucht zu beissen.

7. X. 91. Das Thier recht munter, immer böse. Die äussere Wunde heilt per secundam.

Experiment III.

1. XI. 91. Ein 8500 grm. schwerer Hund. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
4 h 20 m.		12			
45 „		12			Einbinden der Canüle in die V. jug. ext. sin.
46 „	0,05 morph.				Excitationsstadium v. ca. 1 Min.
53 „		18			
5 „ — „					Tracheotomie.
10 „		28			Athmung sehr regelmässig.
20 „		**28**	**1273,33**		
32 „	0,1 atr.				
37 „		27—28	1096,67	—13,8	
47 „	0,1 „				
52 „		28	1176,67	— 7,5	
6 „ 2 „	0,1 „				
7 „		28	1293,33	+ 1,5	Vereinzelte unbedeutende Zuckungen der Extremitäten.
17 „	0,1 „				
22 „		30	1266,67	— 0,5	Athmung durch seltene Zuckungen gestört.
32 „	0,1 „				Zuckungen häufiger, aber wenig intensiv.
37 „		28—29	1163,33	— 8,6	Allgemeine, wenig intensive Krämpfe.
48 „	0,1 „				
53 „		26	816,67	—36,4	
7 „ 2 „	0,1 „				Ein epileptiformer Anfall.
7 „		unzählb.	1556,67	+22,2	Andauernde allg. Krämpfe.
17 „	0,1 „				Ein epileptiformer Anfall (kurz nach d. Injection).
22 „		26—27	2186,67	+71,7	Während der Messung ein epileptiformer Anfall von ca. ½ Min.
37 „	0,1 „				Ein epileptiformer Anfall (kurz nach d. Injection).
42 „		34	1983,33	+55,7	Während der Messung ein epileptiformer Anfall.
49 „	0,1 „				
54 „			1556,67	+22,2	Ein epileptiformer Anfall von 20 Sec. Dauer, sofort nach Unterbrechung der Messung.

Die Gesammtmenge des Atropins 1,0 grm. — Die Trachealcanüle wird entfernt, die äussere Wunde vernäht und das Thier unter fortwähr. epileptif. Krämpfen in den Käfig gebracht. Tod in der Nacht.

2. X. 91. **Autopsie.** Ausser älteren Narben an der mucosa oesophagi nichts Abnormes.

Experiment IV.

8. XI. 90. Eine 8560 grm. schwere Hündin. Rückenlage. Dieselbe wurde vor 10 Tagen für das Experiment II verwandt. **Status praesens.** Allgemeiner Zustand gut. Am Halse eine die ganze äussere Wunde bedeckende trockene Borke, nach deren Entfernung etwas Eiter durchsickert. Die Trachea ist vollständig verheilt.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
5h 30 m		11			
50 „					Einbinden der Canüle in d. V. femoralis dextr.
51 „	0,05 morph.				
6h — „		11			
10 „					Tracheotomie.
20 „		11	1343,33		Athmung ziemlich regelm.
30 „	0,1 atr.				
35 „		12—13	1300,00	— 3,2	
45 „	0,1 „				Athm. scheint etwas tiefer zu sein.
50 „		13	1286,67	— 4,2	
7„ — „	0,1 „				
5 „		13—14	1293,33	— 3,7	
15 „	0,1 „				Vereinzelte seltene Zuckungen der Extremitäten.
20 „		12	1276,67	— 4,9	
30 „	0,1 „				Extremitätenzuck. häufiger, aber wenig intensiv.
35 „		12	1340,00	— 0,2	
45 „	0,1 „				Einzelne allgem. Zuckung. zieml. häufig u. intensiv.
50 „		25	1390,00	+ 3,4	
8„ — „	0,1 „				Sehr heftige, nur durch kurze Pausen von einander getrennte allgemeine Krämpfe. — Ein ca. $^3/_4$ Minute dauernder, epileptiformer Anfall. — Unmittelbar danach wird die Messung ausgeführt.
5 „		28—30	2693,33	+100,4	
15 „	0,1 „				Athmung tief u. regelm.
20 „		27	1663,33	+23,8	Die allgem. Zuckungen werden wieder häufiger.
30 „	0,1 „				Einzelne gruppenart., heftige allgem. Zuckungen.
35 „			2186,67	+62,7	
40 „			3823,33	+174,6	Während der Messung ein epileptiformer Anfall von ca. 35 Sec. Dauer.
45 „	0,1 „				Athmung regelm. und tief.
50 „		33	2290,00	+70,4	

Die Gesammtmenge des Atropins 1,0 grm. Die Trachealcanüle

wird entfernt, die äussere Wunde vernäht und das Thier in den Käfig gebracht.

15. XI. Das Thier frisst mit Appetit und ist ganz munter, obgleich es in den ersten 2—3 Tagen nach dem Versuche stark angegriffen erschien und die Nahrung fast gänzlich verweigerte.

24. XI. Das Thier lebt und erfreut sich der besten Gesundheit.

26. XI. An dem schon ganz gesunden Thiere wurde behufs des Studiums der Athemgrösse bei Morphiumnarkose allein experimentirt. (Das entsprechende Protocoll ist in der Schrift nicht angegeben.)

Experiment V.

11. XI. 91. Eine 8350 grm. schwere Hündin. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
5h 15 m		90			
20 „	0,05 morph.				Einbinden der Canüle in die V. jug. ext. sin.
35 „					Tracheotomie.
45 „					Athmung regelmässig.
50 „		**8**	**1006,67**		
55 „	0,1 atr.				
6 „ — „		6	1093,33	+ 8,6	
10 „	0,1 „				
15 „		6	773,33	—23,2	
35 „	0,1 „				
40 „		6	1086,67	+ 7,9	
55 „	0,1 „				
7 „ — „		6	1066,67	+ 5,9	
10 „	0,1 „				
15 „		6	1026,67	+ 1,9	
25 „	0,1 „				Einz. Extremitätenzuckg.
30 „		6	1243,33	+24,5	
40 „	0,1 „				Vereinzelte allg. Zuckg.
45 „		6	986,67	— 1,9	
55 „	0,1 „				Die Zuck. werden häufiger.
8 „ — „		6			
10 „	0,1 „				
15 „			1046,67	+ 3,9	Athmung wegen der Zuckungen kaum zählbar.
25 „	0,1 „				
30 „			2693,33	+167,5	Ein epileptiformer Anfall, an welchen die Messung angeschlossen wird.
40 „	0,2 „				
45 „		9	1476,67	+46,6	Während der Messung einzelne nicht besonders intensive Krämpfe.
50 „	0,3 „				
55 „			2730,00	+171,1	Ein epileptiformer Anfall von 45 Sec. Dauer während der Messung.
9 „ — „	0,3 „				
10 „	0,2 „				

Die Gesammtmenge des Atropins 2,0 grm. Die Trachealcanüle

wird entfernt, die äussere Wunde vernäht und das Thier in den Käfig gebracht. Tod des Thieres in der Nacht.

12. XI. 91. **Autopsie.** Lungenhypostasen. Diastolisches Herz.

Experiment VI.

14. XI. 91. Ein 16580 grm. schwerer Hund. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
3h 45 m		5			Athmung regelmässig.
4„ — „					Einbinden der Canüle in die V. jug. ext. sin.
2 „	0,1 morph.	8—9			Excitationsstad. von ½ M.
15 „					Tracheotomie.
40 „		25			Athmung regelmässig.
43 „		**12**	**2703,33**		
50 „	0,1 atr.				
55 „		11	2206,67	—18,3	
5„ 5 „	0,1 „				
10 „		11	2450,00	— 9,3	
25 „	0,1 „				
30 „		11	2466,67	— 8,0	
40 „	0,1 „				
45 „		11	2466,67	— 8,0	
55 „	0,1 „				
6„ — „		11	2040,00	—24,5	
10 „	0,1 „				
15 „		11	2120,00	—21,5	
25 „	0,1 „				
30 „		11	2033,33	—27,7	
40 „	0,1 „				
45 „		11	2153,33	—20,3	
55 „	0,1 „				Einzelne Extremitätenzuckungen.
7„ — „		11—12	2220,00	—17,9	
10 „	0,1 „				
15 „		12	2100,00	—22,3	
25 „	0,1 „				Einzelne wenig intensive Zuckungen.
30 „		12	2073,33	—23,3	
40 „	0,1 „				
45 „		12	2183,33	—19,2	
55 „	0,1 „				
8„ — „		13	2336,67	—13,5	Die Zuckungen häufiger und intensiver.
10 „	0,1 „				
15 „		12	2023,33	—25,1	

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
8h 25 m	0,2 atr.				Es beginnen heftige allgemeine Krämpfe.
30 „		12	2280,00	— 15,6	
40 „	0,2 „				Recht heftige, fast ununterbrochene allgemeine Zuckungen.
45 „		14	2983,33	+ 10,3	
55 „	0,2 „				
9 „ — „			5873,33	+117,2	Ein epileptiformer Anfall von 35 Sec. während der Messung.

Die Gesammtmenge des Atropins 2,0 grm. — Die Trachealcanüle wird entfernt, die äussere Wunde vernäht und das Thier in den Käfig gebracht.

17. XI. 91. Diarrhoë

18. XI. 91. Tod.

19. XI. 91. **Autopsie.** Abscesshöhle unter der Haut des Halses, der äusseren zugenähten Wunde entsprechend. — Eiterung um die Trachea herum. Diastolisches Herz. — Trübung der parenchymatösen Organe. Oedem der Dickdarmschleimhaut (Septicaemie).

Experiment VII.

15. XI. 91. Ein 4980 grm. schwerer Hund. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
4h 40 m		16			
50 „	0,05 morph.				Einbinden der Canüle in die V. jug. ext. sin.
5 „ — „		11—12			
5 „					Tracheotomie.
25 „		15—16	946,67		
35 „	0,1 atr.				
40 „		16	826,67	—12,6	
6 „ — „	0,1 „				
5 „		16	853,33	— 9,8	
15 „	0,1 „				Einzelne Zuckungen.
20 „		16	870,00	— 8,0	
30 „	0,1 „				Allgem. Zuckungen häufiger und intensiver.
35 „		16	1036,67	+ 9,5	

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
6h 45m	0,1 atr.				Sehr heftige allgemeine Krämpfe. — Ein epileptiformer Anfall von ½ Min. Dauer. — Während der Messung ein zweiter.
50 „		16	1133,33	+19,7	
7„ — „	0,1 „				Ein epileptiformer Anfall von 25 Sec. Dauer.
5 „		16	806,67	−14,7	Unmittelbar nach der Messung ein epileptiformer Anfall von 35 Sec. Dauer.
20 „	0,1 „				Ein epileptiformer Anfall.
25 „		unzählbar	840,00	−11,2	
35 „	0,1 „				Athm. agonal. Herzstillst.
40 „					Tod.

Die Gesammtmenge des Atropins 0,8 grm.
16. XI. 91. **Autopsie.** Nichts Abnormes.

Experiment VIII.

18. XI. 91. Ein 6080 grm. schwerer Hund. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
3h 55m		14			
4„ 5 „					Einbinden der Canüle in die Vena jug. ext. sin.
6 „	0,05 morph.				Excitationsstad. v. ¾ M.
10 „		8			
18 „					Tracheotomie.
38 „		8	1003,33		
45 „	0,01 atr.				
50 „		10	993,33	— 0,9	
5„ — „	0,01 „				
5 „		10	966,67	— 3,6	
15 „	0,01 „				Tremorartige Zuckungen d. einzeln. Extremitäten.
20 „		13	1040,00	+ 3,6	
30 „	0,01 „				
35 „		13	1213,35	+20,9	Stärkere Zuckungen der unteren Extremitäten, als der oberen.
45 „	0,01 „				

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
5h 50 „		13	1323,33	+31,8	Unbedeutende Krämpfe d. Rumpfmuskulatur.
5„ — „	0,01 atr.				
5 „		14	1170,00	+16,6	
15 „	0,01 „				
20 „		15	1120,00	+11,6	
30 „	0,01 „				Andauernde Krämpfe der unteren Extremitäten.
35 „		14—15	1420,00	+41,5	
45 „	0,01 „				
50 „		16	1416,67	+41,1	
7„ — „	0,01 „				
5 „		15	1256,67	+25,2	
15 „	0,1 „				Athmung bedeutend flacher als vorher.
20 „		15	1220,00	+21,7	
30 „	0,1 „				
35 „		16	1223,33	+21,9	Athmung unregelmässig.
45 „	0,1 „				
50 „		16	1170,00	+16,6	
8„ — „	0,1 „				
5 „		15	1150,00	+14,6	Einzelne Extremitätenzuckungen.
15 „	0,1 „				
20 „		15	1126,67	+12,2	
30 „	0,1 „				
35 „		15	1080,00	+ 7,6	Häufige Zuckungen der Extremitäten.
45 „	0,1 „				
50 „		15	1053,33	+ 4,9	
9„ — „	0,1 „				Allgemeine ziemlich intensive Zuckungen.
5 „		16	1100,00	+ 9,6	
15 „	0,1 „				
20 „		17	1203,33	+19,9	
30 „	0,1 „				Heftige allgem. Krämpfe.
35 „			1556,67	+55,1	
45 „	0,1 „				
50 „			2273,33	+126,5	Ein epileptiformer Anfall von ca. $^3/_4$ Min. während der Messung.

Die Gesammtmenge des Atropins 1,2 grm. Die Trachealcanüle wird entfernt, die äussere Wunde vernäht und das Thier wird in den Käfig gebracht.

22. XI. 91. Abends. Tod.

23. XI. 91. **Autopsie.** In der Umgebung der Trachealwunde umschriebene Gangraen der Vorderwand der Trachea. Lobäre Infiltration der rechten und lobuläre der linken Lunge.

Experiment IX.

22. XI. 91. Ein 5000 grm. schwerer Hund. Rückenlage.

Zeit	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
4h 30m		16			
45 „					Einbinden der Canüle in die V. jug. ext. sin.
46 „	0,04 morph.				Excitationsstad. v. ½ M.
52 „		18—19			
5„ — „					Tracheotomie.
20 „		17	1213,33		
28 „	0,01 atr.				
33 „		16	1173,33	— 3,2	
43 „	0,01 „				
53 „		16	1023,33	—15,6	
6„ 5 „	0,01 „				
10 „		14	886,67	—25,9	
20 „	0,01 „				
25 „		15	900,00	—25,8	
35 „	0,01 „				
40 „		14	1006,67	—17,0	Tremorartige Zuckungen d. unteren Extremitäten.
50 „	0,01 „				
55 „		14	853,33	—29,6	
7„ 5 „	0,01 „				
10 „		14	1340,00	+10,4	Fortwährende Extremitätenzuckungen.
20 „	0,01 „				
25 „		14	1140,00	— 6,0	
35 „	0,01 „				
40 „		15	1086,67	—10,4	
50 „	0,01 „				
55 „		15	1046,67	—13,7	
8„ 5 „	0,01 „				
10 „		14	1083,33	—10,7	Starke Zuckungen d. unteren Extremitäten, weniger starke der oberen.
20 „	0,01 „				
25 „		14—15	1090,00	—10,1	
35 „	0,05 „				
40 „		14—15	1070,00	—11,8	Zuckungen werden noch stärker.
50 „	0,1 „				
55 „			1130,00	— 6,8	
9„ 5 „	0,2 „				

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
9h 10 m		15	1120,00	— 7,6	Heftige Extremitätenzuckungen.
20 „	0,1 atr.				
25 „		15	1230,00	+ 1,3	
35 „	0,1 „				
40 „		15	976,67	—19,5	
50 „	0,2 „				
55 „			1146,67	— 5,4	
0„ 5 „	0,2 „				
10 „		15	1246,60	+ 2,7	
15 „	0,2 „				
20 „			1370,00	+12,9	Unbedeutende allgemeine Krämpfe.

Die Gesammtmenge des Atropins 1,27 grm. Die Trachealcanüle wird entfernt, die äussere Wunde vernäht, das Thier losgebunden und in den Käfig gebracht.

26. XI. 91. Der Hund lebt und ist munter.

Experiment X.

25. XI. 91. Ein 7750 grm. schwerer Hund. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
h 40 m		22—23			
55 „					Einbinden d. Canüle in V. jug. ext. sin.
56 „	0,05 morph.				Hochgradiges Excitationsstadium von 1 M. Dauer.
„ 5 „	0,025 „				
10 „		60			
18 „	0,025 „				
20 „					Tracheotomie.
40 „		**20**	**1416,67**		
50 „	0,01 atr.				
55 „		19	1426,67	+ 3,5	
„ 5 „	0,01 „				
10 „		19	1306,67	— 7,7	
20 „	0,01 „				
25 „		19	1410,00	— 0,4	
35 „	0,01 „				
40 „		18	1353,33	— 4,4	
50 „	0,01 „				

Zeit	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
5 h 55 m		18	1296,67	— 8,4	
6 „ 5 „	0,01 atr.				
10 „		19	1456,67	+ 2,7	
20 „	0,01 „				
25 „		18	1076,67	—23,4	
35 „	0,01 „				Einzelne unbedeut. Zuckungen.
40 „		19	1173,33	—17,1	
50 „	0,01 „				Krampfhafte Zuckungen d. respiratorischen Muskeln.
55 „		17	1280,00	— 9,6	
7 „ 5 „	0,01 „				Krampfhafter Anfall der respiratorischen Muskeln (einem rudimentären, epileptiformen Anfall gleichend).
10 „		16	1476,67	+ 4,0	
20 „	0,05 „				Ein rudimentärer, dem eleptiformen ähnl. Anfall.
25 „		18	1156,67	—18,3	
35 „	0,1 „				
40 „			1113,33	—21,4	
50 „	0,1 „				
55 „		23	1386,67	— 2,1	Krampfhafte Zuckungen d. respiratorischen Muskeln.
8 „ 5 „	0,1 „				Idem.
10 „		18	1420,00	+ 0,2	
20 „	0,1 „				Zuckungen am ganzen Körper und an den Extremitäten, welche auch während der Messung an Intens. nicht abnehmen.
25 „			2003,33	+41,4	
35 „	0,1 „				Andauernde allg. Krämpfe, auch während d. Messung.
40 „		unzählbar	3120,00	+120,2	
50 „	0,2 „				
55 „			4026,67	+184,2	Fortwährende allgemeine Krämpfe.
9 „ — „					Ein epileptiformer Anfall von ca ½ Min. Dauer.

Die Gesammtmenge des Atropins 0,85 grm. — Die Trachealcanüle wird entfernt, die äussere Wunde vernäht und das Thier in den Käfig gebracht.

7. XII. 91. Der Hund lebt und ist ganz gesund.

c) Serie III.

Experiment I.

17. X. 91. Ein 1975 grm. schweres männliches Kaninchen. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
3h 20 m		64			Athmung regelmässig.
4 „ — „					Tracheotomie.
14 „					Einbinden der Canüle in die V. jug. ext. dextr.
20 „		60			
45 „			983,33		
55 „		40			
58 „	0,03 morph.				
5 „ 10 „		25	525,00		
25 „	0,01 atr.				
30 „		25	450,00	—14,2	
40 „	0,02 „				
45 „		23	366,67	—30,1	
50 „		33			Krampfhafte Zuckungen der Körpermuskulatur.
55 „	0,02 „				
6 „ — „		46	616,67	+17,4	Krämpfe.
10 „	0,01 „				
15 „		48	583,33	+11,1	
25 „	0,01 „				
30 „		68	758,33	+44,4	Heftige und oft auftretende krampfhafte Zuckungen der Extremitäten und des Körpers.

Die Gesammtmenge des Atropins 0,07 grm. — Die Hautwunde wird bei zurückgelassener Trachealcanüle vernäht und das Kaninchen in den Käfig gebracht. — Tod in der Nacht.

18. X. 91. **Autopsie.** Nichts Abnormes.

Experiment II.

24. XI. 91. Ein 1950 grm. schweres männliches Kaninchen. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
6h 35 m		60			
40 „					Einbinden der Canüle in die V. jug. ext. sin.
48 „					Tracheotomie.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
6h 53 m		60	1100,00		
7 „ — „	0,025 morph.				
8 „		44	644,44		
15 „	0,01 atr.				Unruhe des Thieres, unbedeutende Krämpfe.
22 „		48	777,78	+20,6	
30 „	0,02 „				Fast sofort nach der Injection ein längerer epileptiformer Anfall.
35 „					Herz- u. Athemstillstand.

Die Gesammtmenge des Atropins 0,03 grm.
25. XI. 91. **Autopsie.** Nichts Abnormes.

Experiment III.

25. XI. 91. Ein 1570 grm. schweres männliches Kaninchen. Rückenlage.

Zeit.	Dosis der Injection.	Athemfrequenz.	Athemgrösse in ccm f. 1 M. berechnet.	Veränderung der Athemgr. in %.	Bemerkungen.
12h — m		70			
13 „					Einbinden der Canüle in die Vena jug. ext. sin.
14 „	0,025 morph.				
20 „					Tracheotomie.
23 „		50	761,11		
29 „	0,01 atr.				
34 „		48	711,11	— 6,5	
42 „	0,01 „				Einige wenige Zuckungen.
45 „			825,55	+ 8,4	
52 „	0,01 „				Sofort nach der Injection mehrmalige allgemeine Krämpfe.
55 „			783,33	— 2,9	
1h 2 „	0,01 „				Mehrmaliger Opisthotonus.
5 „			755,55	— 0,7	
12 „	0,01 „				Heftiger epileptiformer Anfall. Tod.

Die Gesammtmenge des Atropins 0,05 grm.
25. XI. 91. **Autopsie.** Nichts Abnormes.

C. Ergebnisse und Schlussbetrachtungen.

Es wurde schon im historischen Capitel ausführlicher auseinandergesetzt, wie sich die Lehre von der Einwirkung des Atropins auf die Respiration allmählich entwickelte, und dass dieselbe, trotz aller Bemühungen der Forscher, noch bis zum heutigen Tage nicht abgeschlossen ist.

Schon daraus ist die grosse Schwierigkeit ersichtlich, mit welcher die Untersuchung dieser Frage verknüpft ist. — Wenn ich aber mich in der glücklicheren Lage, etwas Positiveres darüber aussagen zu können, zu befinden glaube, so verdanke ich dies nur der mühevollen aber präcisen, von mir eingeschlagenen Untersuchungsmethode.

Blicken wir auf unsere Experimente zurück, so sehen wir sie in 3 Theile zerfallen, von denen, die erste Serie von 5 Experimenten zu ihrer Aufgabe nur die Orientirung über die Ausarbeitung der Methode hat, und deren betreffende Versuche schon an entsprechender Stelle einer Analyse unterzogen wurden. — Die zweite Serie umfasst 10 Experimente, die an Hunden, und die dritte Serie 3 Experimente, welche an Kaninchen angestellt wurden. — Diese Kaninchenexperimente habe ich möglichst nach dem von Binz[6,7]) angegebenen Verfahren auszuführen mich bemüht.

Die 10 Hundeexperimente (Ser. II) zerfallen in Hinsicht der Dosirung in solche, wo es sich von vornherein um Injectionen von 0,1 atr. sulph. handelt, und solche, wo anfangs 0,01 atr. und erst nachträglich 0,1 atr. eingespritzt wurde.

Der besseren Uebersichtlichkeit wegen lasse ich zuerst hier eine Tabelle mit der Angabe der Veränderungen der Athemgrössen, gegen die Norm in % berechnet, folgen.

Tabellarische Uebersicht

der Veränderung der Athemgrösse in % gegen die Norm in d. Experimenten Serie II.

Experimente.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Normale Athemgrösse pro Kilo-Gew. ber.	226,94	167,05	149,80	156,93	120,55	163,04	190,09	165,02	242,67	182,79
Nach der 1 Inj.	−15,7	− 14,6	−13,8	− 3,2	+ 8,6	−18,3	−12,6	− 0,9	− 3,2	+ 3,5
„ 2 „	−11,5	− 11,1	− 7,5	− 4,2	− 23,2	− 9,3	− 9,8	− 3,6	−15,6	− 7,7
„ 3 „	−22,2	− 13,0	+ 1,5	− 3,7	+ 7,9	− 8,0	− 8,0	+ 3,6	−26,9	− 0,4
„ 4 „	− 4,5	+ 26,8	− 0,5	− 4,9	+ 5,9	− 8,0	+ 9,5	+ 20,9	−25,8	− 4,4
„ 5 „	+ 6.7	+ 124,4	− 8,6	− 0,2	+ 1,9	−24,5	+19,7	+ 31,8	−17,0	− 8,4
„ 6 „	+ 8,5		−36,4	+ 3,4	+ 24,5	−21,5	−14,7	+ 16,6	−29,6	+ 2,7
„ 7 „	− 4,5		+22,2	+100,4	− 1,9	−24,7	−11,2	+ 11,6	+10,4	− 23,4
„ 8 „	−18,4		+71,7	+ 23,8	−	−20,3		+ 41,5	− 6,0	− 17,1
„ 9 „			+55,7	+ 62,7	+ 3,9	−17,9		+ 41,1	−10,4	− 9,6
„ 10 „			+22,2	+174,6	+167,5	−22,3		+ 25,2	−13,7	+ 4,0
„ 11 „				+ 70,4	+ 46,6	−23,3		+ 21,7	−10,7	− 18,3
„ 12 „					+171,1	−19,2		+ 21,9	−10,1	− 21,4
„ 13 „						−13,5		+ 16,6	−11,8	− 2,1
„ 14 „						−25,1		+ 14,6	− 6,8	+ 0,2
„ 15 „						−15,6		+ 12,2	− 7,6	+ 41.4
„ 16 „						+10,3		+ 7,6	+ 1,3	+120,2
„ 17 „								+ 4,9	−19,5	+184,2
„ 18 „								+ 9,6	− 5,4	
„ 19 „								+ 19,9	+ 2,7	
„ 20 „								+ 55,1	+12,9	
„ 21 „								+126,5		
„ 22 „										

Bemerkung. Die in schwarze Linien eingeschlossenen Zahlen beziehen sich auf den Theil des Experimentes, wo kleinere Gaben verwendet wurden.

Vergleichen wir diese 10 Versuche mit einander, so finden wir, dass sie, mit Ausnahme der Experimente Nr. V u. Nr. VIII, alle in demselben Sinne ausgefallen sind. Dies gilt sowohl für Versuche, bei welchen grössere, wie auch für solche, bei denen anfänglich kleinere Dosen unseres Giftes angewandt wurden.

Wenn wir zuerst die Versuche mit grösseren Gaben betrachten, so sehen wir in ihnen, dass die Athemgrösse nach den ersten Injectionen, — die meines Erachtens von besonderer Bedeutung sind, indem hier noch keine den Versuch complicirende Nebenerscheinungen auftreten, — stets eine constante Herabsetzung erleidet, die allerdings in den einzelnen Versuchen recht verschieden ausfällt, so dass die Procentzahlen in

recht weiten Grenzen und zwar nach der ersten Injection zwischen 3,2%—18,3% schwanken. — Dasselbe Verhältniss tritt auch nach der zweiten Injection auf, jedoch bewegt sich hier die Herabsetzung der Athemgrösse in etwas engeren Grenzen und zwar zwischen 4,2 % — 11,5 %. Nach weiteren Injectionen lässt sich schon keine besondere Regelmässigkeit mehr aufweisen, obgleich noch eine gewisse Zeitlang es unverkennbar ist, dass die Athemgrösse die Tendenz hat unter der Norm zu verbleiben. — In der Folge jedoch und zwar je nach dem einzelnen Experiment, bald früher, bald später, tritt eine Zunahme der Athemgrösse ein, welche in der Mehrzahl der Fälle zu der Zeit, wo heftige tetanische oder selbst typische epileptiforme Krämpfe auftreten, ihren Culminationspunkt zu erreichen pflegt. Bei einigen Hunden schliesst sich an das Ende des Versuches wieder eine Abnahme der Athemgrösse an, welche auf eine Ermüdung des ganzen Respirationsapparates zurückzuführen ist, und die bisweilen als ein die Agone des Thieres anzeigendes Moment auftritt.

Wenn wir die Experimente Nr. IX und Nr. X in welchen anfänglich mit kleineren Gaben operirt wurde, in den Kreis unserer Betrachtung ziehen, so erweist sich, dass im allgemeinen fast alles, was oben in Bezug auf die grösseren Gaben gesagt wurde, auch hier seine Giltigkeit behält. — Nur im Experimente Nr. X trat sofort nach der ersten Injection eine unbedeutende (3,5 %) Steigerung der Athemgrösse auf.

In diesen soeben beschriebenen Experimenten mit kleinen Dosen habe ich später das Atropin in Dosen von 0,1 grm. bis zum Schlusse des Versuches injicirt. Es ergab sich, dass diese Fortsetzung im Ganzen sich analog den Experimenten, die von vornherein mit grösseren Gaben anfingen, verhielt.

Den Versuch Nr. VIII halte ich aus später zu erörternden Gründen für nicht ganz stichhaltig. — Wenn ich nun die übrig bleibenden zwei Exp. NNr. IX und X betrachte, so scheint mir auch aus diesen Versuchen mit kleinen Dosen hervorzugehen, dass das Atropin die Athemgrösse herabsetzt.

Fragen wir jetzt danach, wie sich die Athemfrequenz

unter dem Einflusse des Atropins verhält, so werden wir wohl aus der nachfolgenden Tabelle keinen anderen Schluss ziehen können, als den, dass sie durch das Mittel, falls wir von sehr geringen Schwankungen absehen, in keiner Weise beeinflusst wird.

Tabellarische Uebersicht

der Athemfrequenz in den Experimenten Serie II.

Experimente.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Norm.	13	10	28	11	8	12	15—16	8	17	20
Nach d. 1 Inj.	20	9—10	27—28	12—13	6	11	16	10	16	19
„ 2 „	19	11—12	28	13	6	11	16	10	16	19
„ 3 „	18	12—13	28	13—14	6	11	16	13	14	19
„ 4 „	18	13	30	12	6	11	16	13	15	18
„ 5 „	18		28—29	12	6	11	16	13	14	18
„ 6 „	18		26	25	6	11	16	14	14	19
„ 7 „	16		—	28—30	6	11	—	15	14	18
„ 8 „			26—27	27	6	11		14—15	14	19
„ 9 „			34	—	6	11—12		16	15	17
„ 10 „				33	6	12		15	15	16
„ 11 „				—		12		15	14	18
„ 12 „						12		16	14—15	23
„ 13 „						13		16	14—15	18
„ 14 „						12		15	15	—
„ 15 „						12		15	15	—
„ 16 „						14		15	15	—
„ 17 „								15	—	
„ 18 „								16	15	
„ 19 „								17		

Es bleibt noch zu bemerken, dass die in einigen Experimenten gegen das Ende auftretende stärkere Zunahme der Respirationsfrequenz mit den hinzugekommenen Krämpfen in Beziehung gebracht werden muss. — Wegen ihres abweichenden Verhaltens möchte ich die Versuche Nr. V und Nr. VIII ganz ausgeschlossen wissen. — Im Versuch Nr. V scheint die Athemfrequenz dem Morphiumeinflusse eine ungewöhnlich grosse Depression zu verdanken, so dass der deprimirende Einfluss des Atropins nicht mehr recht zur Geltung kommen konnte. — Schon die Zahl der Athemzüge ist eine so ungewöhnlich kleine, wie ich sonst selten in meinen Versuchen gesehen habe, und ebenso bleibt die Athemgrösse erheblich unter dem Mittel. — Im Exp.

Nr. VIII ist umgekehrt, wahrscheinlich in Folge einer hier unzureichenden Morphiumgabe, im Verlaufe der ersten Injectionen schon eine Steigerung der Athmung bemerkbar. — Ist die Morphiumdosis klein, so geht das Stadium der tiefsten Depression der Athmung schnell vorüber und es hebt sich die Athmung ziemlich rasch. — In diesem Stadium mit steigender Tendenz wird ein deprimirender Einfluss des Atropins, besonders in kleinen Dosen, leicht verdeckt werden können.

Schon aus diesen Gründen halte ich diese beiden Versuche zu einem Vergleiche mit den übrigen für unzulässig.

Die von mir kymographisch aufgenommenen Athemcurven habe ich für die Bestimmung der Athemtiefe nicht weiter verwendet und in den Protocollen nicht registrirt, da sie mir nichts besonders charakteristisches darboten und eine solche Messung bei der Anwendung der Gasuhr mir zunächst weniger wichtig erschien.

Die absolute Unmöglichkeit, hinreichend grosse Kaninchen in grösserer Anzahl zu bekommen, war die Ursache, dass ich mich leider auf die drei hier angeführten Experimente (Ser. III) beschränken musste.

Wenn ich das Exp. Nr. II nicht berücksichtige, da es, in Folge des schon nach der zweiten Injection plötzlich eingetretenen Todes, unbrauchbar ist, so bleiben mir nur zwei Experimente, wo ich ein gewisses Gewicht auf die Veränderung der Athemgrösse legen könnte. — Nebenbei will ich bemerken, dass nach den Erfahrungen, die ich im Versuche Nr. II und in anderen nicht erwähnten, gemacht habe, ich die Immunität der Kaninchen gegen Atropin nicht so hoch anschlagen kann, als dies gewöhnlich geschieht. — In jenen beiden Versuchen ist nach der ersten Injection eine Depression der Athemgrösse wahrzunehmen, die im Exp. Nr. I — 14,2 % und im Exp. Nr. III — 6,5 % gegen die Norm beträgt. — Nach der zweiten Injection ist das Verhalten bereits ein verschiedenes. — Später steigt die Athemgrösse, was mir aber auch hier in einem engeren Zusammenhange mit den eingetretenen Krämpfen zu stehen

scheint. — Wie wir sehen, sind auch diese beiden Versuche ganz in demselben Sinne, wie die vorhergehenden, ausgefallen.

Ich nehme aber trotzdem von weiteren Schlussfolgerungen auf Grund dieser wenigen Kaninchenversuche Abstand, und begnüge mich mit der Mittheilung der Thatsache, dass Kaninchenexperimente nicht immer im Binz'schen Sinne auszufallen brauchen.

Wenn wir jetzt die Ergebnisse unserer Versuche kurz zusammenfassen, so sind wir zu dem Schlusse berechtigt, dass das Atropin bei Hunden auf die Respiration keine wohlthätige, stimulirende Wirkung hat, da es weder die Respirationsfrequenz, noch die Athemgrösse erhöht; die letztere erleidet sogar eine erhebliche Depression.

Es stehen also die von mir gewonnenen Resultate in keinem Einklange mit der Anschauung, welche seit v. Bezold[5] bis in die letzten Tage über die Einwirkung des Atropins auf die Respiration herrscht. — Nach ihr soll das Atropin die Erregbarkeit des Athemcentrums steigern, und wurde diese von v. Bezold in dem Sinne aufgefasst, dass das Atropin die centralen Hemmungen, welche sich der Auslösung der Athmung entgegenstellen, vermindert und so das Athemcentrum in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt.

Es tauchte freilich schon bei ihm die Frage auf, ob die Steigerung der Erregbarkeit des Athemcentrums nicht etwa nur scheinbar und eine Folge der grossen Beängstigung des Thieres sei? — Er weist aber diese principielle Frage einfach zurück, indem er sie in dem Sinne beantwortet, „dass sich die psychische Aufregung nicht immer durch die Beschleunigung der Athmung zu erkennen giebt."

Meine Erfahrung, die ich auf mehrere Versuche stütze, führt mich gerade zu der entgegengesetzten Behauptung, dass das psychische Moment auf die Respiration der Thiere von einer eminenten, gar nicht zu unterschätzenden Bedeutung ist, was mir auch dadurch bekräftigt wird, dass überall wo das Bewusstsein der Thiere durch die Narkose aufgehoben war, ich bezüg-

lich der Wirkung des Atropins auf die Athemfrequenz eigentlich nichts von der Norm Abweichendes finden konnte. — Die Messung der Athemgrösse zeigte mir sogar eine deprimirende Einwirkung des Giftes auf das Athemcentrum an.

Ich enthalte mich zur Zeit jedes Versuches der Aufstellung irgend einer Hypothese, die uns eine physiologische Erklärung der von mir beobachteten Thatsachen geben könnte, da erstens, die gewonnenen Resultate einer noch weiteren Prüfung bedürfen und, zweitens, die ganze von Legallois und Flourens über das Athemcentrum begründete Lehre durch die moderne Physiologie mir stark erschüttert erscheint.

Wenngleich wir kein Recht haben, Schlussfolgerungen, die aus Thierexperimenten resultiren, ohne Weiteres auf den Menschen zu übertragen, so dürfen wir dennoch eine bis zu gewissen Grenzen erlaubte Analogie nicht verkennen. — Wir erlauben uns somit, an dieser Stelle von dem von uns gewonnenen Gesichtspunkte ausgehend, noch einige Worte über den Antagonismus zwischen Atropin und Morphium anzuschliessen.

Die Lehre von dem Antagonismus zwischen Belladonna und Opium wurde seit Alters her ventilirt. — Auch in der Neuzeit hat sie ihre hervorragenden Vertreter, die jedoch nicht ganz mit einander übereinstimmen.

Einige Antidotarier halten an den Begriffe eines einseitigen Antagonismus fest, wie z. B. Wood, — andere aber, wie Binz und Heubach, brechen ihre Lanzen im Dienste eines gegenseitigen, wenngleich nicht in dem Sinne der Rossbach-schen [16, 54, 55]) Definition. — Einige empfehlen, wie Wood, Binz, Heubach, etc. die Verwendung kleiner Gaben, andere wiederum, wie Johnston, Kobert stimmen für die grossen. — Dabei sind alle Anhänger mit den auf pharmakologischem und therapeutischem Gebiete erhaltenen Resultaten vollkommen zufrieden.

Schon daraus kann man schliessen, wie unsicher die Basis der antagonistischen Theorie ist.

Wenn man sich die auffällige Toleranz der Hunde gegen das Atropin vergegenwärtigt, so wird man die Frage aufwerfen müssen, warum der Mensch so wenig Atropin vertragen soll? — A priori dürfen wir uns also nicht wundern, wenn wir einen Menschen nach Einverleibung grösserer Atropingaben oft mit dem Leben davon kommen sehen. — Wenn wir aber noch weiter hören, dass Kranke mit schwerer Morphiumvergiftung, nach Einverleibung grosser Mengen des vermeintlichen Antidots davon kamen, so möchten wir dies eher als Beweis für die Toleranz des menschlichen Organismus gegen das Atropin auffassen, denn als eine für den Antagonismus sprechende Thatsache.

Wenn wir die Frage von unserem in dieser Arbeit gewonnenen Gesichtspunkte in Bezug auf die Athmung betrachten, so werden wir wohl kaum umhin können, vor jeder Anwendung des Giftes als eines Antidots ausdrücklich zu warnen.

Es ist festgestellt, dass bei schweren Morphiumintoxicationen neben anderen Organen auch das Respirationscentrum einer eminenten Gefahr ausgesetzt ist. — Sollen wir diese Gefahr durch Darreichung von Atropin noch mehr erhöhen?

Für den practischen Arzt scheint mir dieses Ergebniss von grosser Bedeutung zu sein. — Wenn er seinen Antidoten ein aussergewöhnliches Vertrauen schenkt, versäumt er dabei gewöhnlich Eingriffe, die ihm beim Besitz eines zuverlässigen Antidots von untergeordneter Bedeutung erscheinen müssen, und doch thatsächlich von einer hohen Tragweite sind.

Da ferner die Dosis des Gegengiftes durch keine medicinische Norm bestimmt ist, so läuft er die Gefahr, sehr leicht diese Schwelle der Gaben zu überschreiten, über welche hinaus der Organismus nicht mehr im Stande ist, die neu einverleibte Schädlichkeit zu überwinden.

Wenn ein Mittel, wie das Atropin, die wichtigsten Lebensfunctionen unseres Organismus in einem so bedenklichen Grade gefährdet, so darf ihm wohl der Werth eines Antidots gegen

seinen vermeintlichen Antagonisten, der, ja, ganz dieselbe nachtheilige Wirkung auf den Organismus ausübt, kaum zugestanden werden.

Wenn wir aber auch gerne zugeben, dass eine nicht zu verkennende stimulirende Wirkung des Atropins auf das Herz existirt, so müssen wir dennoch uns dessen gegenwärtig sein, dass nicht unter allen Umständen eine Beschleunigung des Herzschlages als ein günstiges Zeichen zu betrachten ist.

Ich gebe freilich zu, dass das letzte und wichtigste Wort bei der endgiltigen Entscheidung der aufgeworfenen Streitfragen nicht ausschliesslich dem Thierexperiment zufällt; es müssen auch weitere exacte klinische Beobachtungen an Menschen angestellt werden, damit wir endlich zu einem einheitlichen und sicheren Resultate gelangen.

In letzterer Hinsicht sind mehrere Beobachtungen und Versuche von Prof. Unverricht[61]) in der hiesigen medicinischen Klinik gesammelt worden, welche manches überzeugende Moment für die von mir vertretenen Anschauungen beibringen.

Nur ein gänzlicher Einklang, der auf dem Wege des Thierexperimentes und der klinischen Beobachtung erhaltenen Resultate kann als letzte Instanz bei Entscheidung dieser schwierigen und doch so wichtigen Frage angesehen werden.

Zum Schluss bitte ich noch den Herrn Collegen Drd. A. Blumenthal, für seine liebenswürdige Assistenz bei der Ausführung der Experimente meinen besten Dank empfangen zu wollen.

Litteraturverzeichniss.

1) Ambrosoli. „Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Herznervenirritabilität.“ Gaz. Lomb. 28, 1856. Schmidt's Jahrb. 1857, Bd. 93, p. 31.

2) Anrep. „Ueber chron. Atropinvergiftung.“ Pflüger's Arch. Bd. XXI, 1880.

3) Cl. Bernard. „Ueber die Wirkung des Opiums und seiner Alcaloide.“ Comptes rendus 29 Août 1864; Arch. gen. 6 Sér. IV, p. 455—463, 1864; Gaz. hebdom. 2. Sér. I (XI), 37. 1864. Schmidt's Jahrb. 1864. Bd. 124, p. 282—284.

4) Bernstein u. Dogiel. „Versuche über die Wirkung einiger Gifte auf die Iris.“ Verhandl. d. natur-med. Ver. zu Heidelberg IV, 28—31. Centralblatt 1866, p. 453 ref. Rosenthal.

5) v. Bezold. „Untersuchungen aus dem physiol. Laborat. in Würzburg. 1 Theil. 1867, p. 5.

6) Binz. „Ueber die erregenden Wirkungen des Atropins.“ Deutsche med. Wochenschrift Nr. 2, S. 21, 1887.

7) Binz. „Ueber den arteriellen Druck bei Morphiumvergiftung.“ Deutsche med. Wochenschrift. NNr. 48, 49. 1879, p. 615.

8) Binz. „Vorlesungen über Pharmakologie.“ Berlin 1886.

9) Blondau. „Nouvelles observations rélatives à l'antagonisme de l'opium et de la Belladonna.“ Arch. gén. de méd. 1865 I, p. 202—209. Med. Ctrbl. 1865, p. 246.

10) Boeck. „Intoxicationen mit giftigen Pflanzenbestandtheilen“ (Handb. d. Intoxicationen von Boehm, Naunyn und Boeck) 2. Aufl. 1880.

11) A. Bois. „Ueber den Antagonismus zwischen Opium und den giftigen Solaneen“ (Gaz. des Hôpit. 71, 1865). Schmidt's Jahrb. Bd. 128, p. 32. 1865.

12) Botkin. Virchov's Arch. 1862, Bd. XXIV, p. 83.

13) C. Bouvier. „Ueber Vergiftung.“ Wien, med. Woch. 1869, p. 74—75. Med. Centralbl. 1869 ref. Senator.

14) Camus. „Recherches expérimentales sur l'antagonisme de l'opium et de la belladonne.“ Gaz. hebd. 1865, Nr. 32. Med. Centralblatt 1865, p. 750 ref. Rosenthal.

15) Erlenmeyer. „Antagonismus zwischen Atropin u. Morphium.“ Berlin. klin. Wochenschr. 1866, p. 13.

16) Falck. „Der Antagonismus der Gifte.“ Samml. klin. Vortr. von Volkmann. Nr. 159, 1879.

17) Filehne. „Ueber die Einwirkung des Morphiums auf die Athmung.“ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. X, p. 442.

18) Fleming. „An Inquiry into the action and uses of Atropia.“ Edinb. med. Journ. 1863. p. 777—781. Med. Centralbl. 1863, p. 303.

19) Fröhner. „Lehrbuch der Toxicologie für Thierärzte“ p. 145. Stuttgart 1890.

20) Geiger und Hesse. Annal. Chem. Pharm. V. 43, VI. 44, VII. 269—272.

21) Grünhagen. „Einige neuen Thatsachen betreffend die Theorie der Irisbewegung.“ Centralbl. f. m. Wissensch. 1863. Vorläuf. Mitth.

22) Grünhagen. „Ueber das Verhalten des sphincter pupillae der Säugethiere gegen Atropin.“ Centralbl. f. med. Wissenschaft 1867.

23) Gscheidlen. „Physiol. Methodik.“ 1876.

24) Harley. „Sur l'emploi de l'opium et de la belladonne combinés.“ Bull. de Thérap. 1868, II. 39—40. Med. Centralblatt 1868, ref. Senator.

25) Harnack. „Lehrbuch d. Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre“ 1883, p. 699.

26) Hayden. „On poisoning with the berries of Atropa Belladonna, with observations on the mode of action of Belladonna.“ Dubl. quart. Journ. 1863. Aug. p. 51—54. Ctrbl. 1863 p. 720.

27) Heidenhain. „Einige Versuche an den Speicheldrüsen.“ Pflüger's Arch. Bd. 9, 1874.

28) Hermann. „Lehrbuch d. exp. Toxicologie.“ 1874.

29) Heubach. „Antagonismus zw. Morphium und Atropin.“ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878 Bd. VIII, p. 31.

29a) Heubach. „Antagonismus zw. Morphium und Atropin.“ Berliner klin. Wochenschrift Nr. 52. 1878.

30) Hirschmann. „Zur Lehre von der durch Arzneimittel hervorgerufenen Myosis und Mydriasis.“ Centralbl. 1863. ref.

Rosenthal. Arch. von Reichert & du Bois-Reymond 1863. 309—318.

31) Höring. „Ein Fall von Atropinvergiftung.“ Würtemb. med. Centralbl. 1868 Nr. 28. Med. Centralbl. 1868 p. 720.

32) Huber. „Atropinvergiftung“, klinisch-toxicologische Mitth. Zeitschr. f. kl. Med. XIV. 5 u. 6, p. 448. 1888. Schmidt's Jahrb. 1888. Bd. 220.

33) Husemann. „Handbuch d. Toxicologie.“ Berlin 1862.

34) Husemann. „Antagonistische u. antidotarische Studien.“ Arch. f. exp. Path. u. Pharmac. 1877, Bd. VI. 1879, Bd. X.

35) Johnston (zu Shanghai). Med. Times and Gaz. Febr. 15. 1873. Med. Tim. and Gaz. Sept. 7. 1872. Schmidt's Jahrb. 1873, Bd. 159 u. 1872, Bd. 158.

36) Keuchel. „Das Atropin und die Hemmungsnerven.“ Dissert. Dorpat 1868.

37) Kobert. Med. Centr. Ztg. Nr. 8. 1880. Schmidt's Jahrb. Bd. 186. 1880, p. 16. ref. Kobert.

38) Knapstein. „Sind Atropin und Morphium Antidote.“? Berlin. klinische Wochenschr. Nr. 47.

39) Koning. „Antagonismus zw. Opium und Belladonna.“ Schmidt's Jahrb. 1871, Bd. 149, p. 18 ref. Winter.

40) Koppe. „Die Atropinvergiftung in forensischer Beziehung.“ Dissert. Dorpat 1866.

41) M. Kreps. „Ueber die Athmungsbewegungen bei den verschiedenen Formen des Pneumothorax.“ Inaugural-Dissertation. Dorpat 1891.

42) Langendorff. „Studien über d. Innervation der Athembewegungen.“ Mitth. II, p. 78. Mitth. III, p. 241. Mitth. IV, p. 331. Mitth. V, p. 519. Arch. du Bois-Reymond. 1881.

43) Lenhartz. „Ein Beitrag zur Kenntniss der acuten Morphiumvergiftung und des Antagonismus zwischen Morphium und Atropin.“ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII, 1887, p. 337.

44) Lenhartz. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 41, p. 712. 1886.

45) A. Loevy. „Zur Kenntniss der Erregbarkeit des Athemcentrums.“ Pflüger's Arch. 1890, Bd. XLVII p. 47.

46) Lusanna. L'Union 77—79. 1851. Schmidt's Jahrb. 1851. Bd. 72, p. 20.

47) Mein. Annal. Chem. Pharm. VI. 67.

48) E. Müller. „Ueber die Wirkung des Atropins auf das gesunde und kranke menschliche Herz.“ Inaugural-Dissertation. Dorpat 1891.

49) J. Onsum. „Ueber den Einfluss des Atropins auf Opium und Morphiumvergiftungen." Vorläufige Mitth. Med. Centralblatt 1864, p. 627. „Ueber die Wirkungen des Opium, Morphium und Atropin auf das Nerven- und Muskelsystem" (Forhandlinger i det Norske medicinske Selskab i 1864 p. 188.) Schmidt's Jahrbücher.

50) Orfila. „Allg. Toxicologie od. Giftkunde" von Hermstädt nach d. Französischen 1818.

51) E. Orłowski. „Otrucie 9 osób nasionami Lulka czarnego". Gaz. lekarska. Nr. 42. 1896. Warszawa. (Vergiftung von 9 Personen mit den Samen d. Hyoscyamus niger).

52) Reese. „Ueber den Antagonismus zw. Giften." Americ. Journ. Nr. 5. CXXII, p. 373. April 1871. Schmidt's Jahrb. 1871, Bd. 150, p. 267.

53) Rogow. „Die Wirkung der Extr. der Calabarbohne und des Nicotins auf die Iris." Henle u. Pfeufers Zeitschr. (3) XXIX, p. 1—34. Centralblatt f. med. Wissenschaft. 1867, ref. Leber.

54) Rossbach u. Anrep. „Neue Studien über den physiologischen Antagonismus der Gifte." Pflüger's Arch. Bd. XXI. 1880.

55) Rossbach u. Fröhlich. Verh. d. Würzburg. phys.-med. Gesellsch. N. F. Bd. V, p. I. Bd. VI, p. 162 u. 190. Bd. VII, p. 20. Pflügers Arch. Bd. X, p. 438.

56) de Ruiter. „Die Wirkung der Belladonna auf die Iris.. Nederl. Lancet. Februar 1854. Schmidt's Jahrb. 1855, Bd. 85, p. 285.

57) v. Schroff. „Lehrbuch der Pharmacologie". 1868. Wien. 3. Aufl. Zeitschr. der Gesellschaft der Aerzte zu Wien. 1852, Bd. 1.

58) Schneller u. Flechner. Wiener med. Zeitschr. 1847. cit. nach v. Bezold.

59) O. Sulivan. „Ueber d. Antagonismus zwischen Opium und den gift. Substanzen". Dubl. Journ. XL (79) p. 221. Aug. 1865. Schmidt's Jahrb. 1865. Bd. 128. p. 32.

60) Taylor. „Die Gifte in der gerichtlich-med. Beziehung" von Seydeler übersetzt. 1863.

61) Unverricht. „Exp. Untersuch. üb. die Innervation der Athembewegungen". Wiesbaden 1888 Separatabdruck.

62) Unverricht. „Wissenschaftliche Verhandlungen der Dorpater med. Fakultät." St. Petersb. med. Wochenschrift 1890. Nr. 48.

63) Unverricht. „Zur Lehre vom Antagonismus zw. Atropin und Morphium". Ctrbl. für klin. Med. 1891, Nr. 45.

64) Unverricht. „Wissenschaftliche Verh. der Dorp. med. Fak.“ St. Petersb. med. Woch. 1891.

65) Unverricht. „Exp. u. klin. Unters. über die Epilepsie.“ Habilitationsschrift. Berlin 1883.

66) Weir Mitchell, W. Kean, G. R. Moreland. „On the antagonism of atropia and morphia, founded upon observations and experim. at the U. S. Hospital for injuries and diseases of the nervous system.“ Amer. Journ. of. med. sciences. 1865, July 67—76. Medicin. Centralblatt. 1866, p. 493.

67) Witkowski. „Zur Wirkung des Morphiums und des Chloralhydrats“. Deutsche med. Wochenschrift 1879. Nr. 40, p. 513.

Inhaltsverzeichniss.

Seite.

I. Einleitung 7

II. Historisches 10

III. Eigene Untersuchungen 23

A. Methodik 23

B. Versuchsprotocolle 31

a) Serie I 31

b) Serie II 35

c) Serie III 47

C. Ergebnisse und Schlussbetrachtungen 49

IV. Litteraturverzeichniss 58

Thesen.

1. Als die Ursache der verschiedenen Malignität einzelner Epidemieen ist höchst wahrscheinlich infectio mixta anzusehen.
2. Die Intoxicationen höheren Grades durch Atropin enthaltende Pflanzen sind wenigstens bei den Kindern in den ersten Stunden nach der Vergiftung von einer bedeutenden Temperatursteigerung (ca. 40,0° C.) begleitet.
3. Immunität gegen Atropin wird nicht nur bei Pflanzenfressern sondern auch — und zwar in noch höherem Maasse — bei Hunden und wahrscheinlich bei anderen Raubthieren beobachtet.
4. Das blühende Aussehen eines Individuums darf den Arzt bezüglich der Möglichkeit einer bestehenden Tuberculose nicht täuschen.
5. Das Koch'sche Tuberculin kann nicht den Werth eines auf die Tuberculose zuverlässigen diagnostischen Reagens beanspruchen.
6. Die Calomelbehandlung nach Jendrassik ist bei Oedemen cardialen Ursprungs sehr empfehlenswerth.
7. Der Unterricht in der Hygieine sollte vor allem in den pädagogischen Lehrerseminarien an die Spitze des Lehrprogrammes gestellt werden.

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304